

Thèse de doctorat
de l'Université Paris SUD

Ecole Doctorale ED420 de Santé Publique

SPECIALITE

Santé Publique-Epidémiologie

Laboratoire : INSERM unité 1018

**Prise en charge du VIH au stade de la
primo-infection**

Présentée par Dr. EVGUENIA KRASTINOVA

Le 20 mars 2015

Directrice de thèse : Pr. Laurence Meyer

Jury composé par :

Pr. Olivier Lambotte

Président

Dr. Sophie Grabar

Rapporteur

Pr. Lionel Piroth

Rapporteur

Pr. Fabrice Carrat

Examineur

Pr. Laurence Meyer

Directrice de thèse

Remerciements

Je remercie le Pr. Laurence Meyer d'avoir accepté de diriger mon travail doctoral et de m'avoir témoigné une confiance que j'espère ne pas avoir déçue. Merci pour la patience, la rigueur et la quête de perfection que tu m'as enseignées, ainsi que pour tes conseils précieux tout au long de ces trois années de thèse.

Je remercie le Dr. Sophie Grabar et le Pr Lionel Piroth d'avoir accepté d'être mes rapporteurs et pour la qualité de leurs rapports. Vos remarques constructives et avisées m'ont permis d'améliorer mon manuscrit.

Je remercie le Pr. Olivier Lambotte de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Un grand merci au Pr. Fabrice Carrat pour m'avoir guidé vers cette thèse et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui la thèse n'aurait pas pu être réalisée :

Le Pr. Jean François Delfraissy

Le Pr. Cécile Goujard qui m'a accueillie à Bicêtre, adoptée et soutenue.

Le Pr. Daniel Vittecoq pour m'avoir témoigné sa confiance et son soutien dans ce travail.

Merci à tout le service de maladies infectieuses et tropicales et en particulier à Lelia Escaut sans qui je n'aurais jamais pu finir cette thèse à temps.

Merci aux membres de l'unité U1018 : Rémonie Seng, Faroudy Boufassa, Asma Essat, Laurent Tran, Henri Panjo, Guillemette Antoni, Jérôme Lechenadec, Tatiana Bayan, Virginie Ringa, Béatrice Ducot, Anne Persoz ...pour leurs soutiens méthodologique ou simplement pour leur bonne humeur.

Un grand merci au laboratoire d'Immunologie/Inserm U1184, à Camille Lecuroux, Alain Venet et Carole Leroy.

Merci au service de santé publique de Lariboisière qui m'a accueillie pour la finalisation de cette thèse. Merci à Pénélope Troude pour son soutien.

A mes collègues du bureau Karen Champenois et Moussa Laanani et leur soutien inconditionnel.

Aux participants de la cohorte PRIMO.

A ma famille en Bulgarie et en France.

Enfin, je tiens à remercier affectueusement Mathieu et Adrien qui savent tout ce que je leur dois et combien ils me sont chers.

Résumé

Depuis 2013, le traitement « universel » est recommandé en France. Le moment de l'initiation thérapeutique est une question qui reste cependant d'actualité pour les patients se présentant en primo-infection. Cette thèse s'attache à étudier la prise en charge thérapeutique du VIH au stade de la primo-infection (PIV) sous différents angles : **1)** le suivi par les cliniciens des recommandations d'initiation des traitements antirétroviraux depuis 1996 en fonction de l'évolution de ces recommandations; **2)** l'impact d'un traitement ARV transitoire en PIV sur la réponse immuno-virologique lors de la reprise du traitement et **3)** l'identification de nouveaux biomarqueurs comme facteurs pronostiques de progression de l'infection VIH.

La majorité des travaux présentés dans cette thèse repose sur les données de la cohorte ANRS PRIMO qui comporte environ 1 500 patients infectés par le VIH inclus en PIV entre juin 1996 et décembre 2013, dans 94 hôpitaux français. Tous les patients étaient naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion.

La première partie de la thèse analyse la mise en oeuvre des recommandations d'initiation du traitement ARV entre 1996 et 2010 par les médecins en France, dans deux situations distinctes : au stade chronique et lors de la primo-infection par le VIH-1. Nous avons montré que les recommandations d'initiation du traitement ARV étaient largement suivies. Néanmoins, il existe un effet d'inertie dans leurs applications lors des changements de recommandation. Il reste à améliorer le délai de mise sous traitement lorsque le taux de CD4 atteint le seuil recommandé. Au stade chronique, le traitement était plus fréquemment initié chez les patients présentant un critère d'initiation dès le diagnostic d'infection par le VIH (96%), que chez les patients qui atteignaient un critère d'initiation au cours du suivi (78%, $p < 0.001$). Nous avons identifié comme facteurs de risque de ne pas être traité en phase chronique malgré une indication de traitement : une charge virale $< 5\log$ (versus ≥ 5), un plus faible niveau d'éducation et des conditions de vie précaires.

L'impact de l'interruption d'un traitement antirétroviral initié en PIV sur la restauration des CD4 après reprise du traitement a été exploré en modélisant l'évolution des CD4 avec des modèles linéaires à effets mixtes avec intercept et pente aléatoires. Les patients qui avaient initié un traitement ARV pendant la phase chronique avaient une meilleure réponse immunologique que les patients reprenant un 2^{ème} traitement après un traitement transitoire en PIV : à 36 mois, les gains en $\sqrt{\text{CD4}}$ cellules/mm³ et en pourcentage de CD4 étaient significativement plus élevés. Cependant, il s'agissait de différences modestes en termes cliniques, qui ne conduisent pas à recommander d'arrêter la recherche clinique sur les arrêts de traitement cherchant à induire des contrôleurs post traitement.

Après un état des lieux des mécanismes complexes d'activation/inflammation du système immunitaire pendant la primo-infection nous avons cherché à identifier de nouveaux biomarqueurs prédictifs de l'évolution de l'infection. Le taux de sCD14 (marqueur d'activation monocyte/macrophage et marqueur indirect de translocation microbienne) au moment de la PIV a été identifié comme marqueur potentiel de prédiction du déclin des CD4 et du risque de mortalité d'origine cardio-vasculaire.

En conclusion, bien que des progrès considérables aient été réalisés dans la prise en charge du VIH, d'autres études sont nécessaires pour optimiser et adapter le traitement au profil du patient dès les premiers stades de l'infection VIH.

Mots clés : infection à VIH-1 ; primo-infection VIH-1 ; traitement antirétroviral ; suivi des recommandations du traitement antirétroviral ; réponse immunitaire ; cohorte ; modèles linéaires à effets mixtes ; réponse à long terme ; mortalité ; activation immunitaire ; inflammation systémique ; CD14 soluble

Abstract

In France, since 2013, HIV treatment has been recommended for all HIV-infected patients independently of their CD4 count. However, when to start anti-retroviral (ARV) treatment is still an issue. This thesis aims to explore the therapeutic management of HIV at the stage of PHI in different aspects: 1) we explored how physicians in France have applied the evolving guidelines for ART initiation since 1996 2) the impact of a transient ARV treatment at PHI on immuno-virological response during 2nd treatment and 3) identification of new biomarkers prognostic of HIV progression.

Most of the work presented in this thesis is based on data from the ongoing ANRS PRIMO cohort that enrolled more than 1 500 HIV infected patients enrolled at PHI since June 1996 in 94 French hospitals. All patients were antiretroviral therapy naive at baseline.

The first part of the thesis analyzes the implementation of the recommendations of ARV treatment initiation between 1996 and 2010 by physicians in France, in two distinct situations: in the chronic HIV-1 infection and during primary HIV-1 infection. We have shown that the recommendations of ARV treatment initiation were widely followed. Nevertheless, there was inertia in guidelines application when changes in the recommendations took place. The time to treatment when CD4 cell counts reach the threshold to treat can be improved. 96% of the patients initiated ART when they had a CD4 cell count below the threshold to treat at entry, while treatment was less timely initiated when the CD4 threshold was reached during active follow-up (78%, $p < 0.001$). We identified as risk factors for not being timely treated in chronic phase despite an indication for treatment: a viral load $< 5 \log$ (versus > 5), a lower education level and poor living conditions.

The impact of ARV interruption after a first treatment initiated at PHI on the CD4 count restoration after resumption was explored by modeling the evolution of CD4 cells with linear mixed effects models with random intercept and slope. Patients who initiated ARV treatment during the chronic phase had a better immune response than patients who initiated a second course treatment after a transient ART at PHI: at 36 months, the gains in $\sqrt{\text{CD4 cells / mm}^3}$ and CD4 percentage were significantly higher. However, this difference was clinically modest and further research on treatment interruptions seeking to induce post-treatment controllers is still an issue but only in research settings and under close medical surveillance.

After an overview of the complex mechanisms of activation / inflammation of the immune system during primary infection we sought to identify new predictive biomarkers of disease progression. The level of sCD14 (marker of monocyte/macrophage activation and an indirect marker of microbial translocation) at the time of PHI was identified as predictive marker of CD4 decline and of risk of cardio-vascular mortality. In conclusion, although considerable progress has been made in the management of HIV, further studies are needed to optimize and adapt the treatment to the patient profile in the early stages of HIV infection.

Key words: HIV-1 infection; primary HIV-1 infection; antiretroviral therapy; antiretroviral treatment guidelines application; immune response; cohort; mixed-effect modeling; long-term outcome ; mortality; immune activation; systemic inflammation; soluble CD14

Table des matières

I. Introduction générale.....	19
I. 1. Contexte de l'épidémie VIH	21
I. 2. La Primo infection VIH	23
I.2.1. Conséquences en terme de Santé Publique de la primo-infection.....	26
I. 3. Problématique scientifique générale de la thèse	27
II. Objectifs.....	31
II. 1. Objectif général	33
II. 2. Objectif spécifiques	33
III. Matériel	35
La cohorte ANRS PRIMO.....	35
III. 1.1. Problématique de la cohorte ANRS CO6 PRIMO	37
III. 1.3. Déroulement de l'étude	38
III. 1.3.1.Critères d'inclusion.....	38
III. 1.3.2. Critères de non inclusion.....	38
III. 1.3.3. Sites d'inclusion.....	39
III. 1.3.4. Début et durée des inclusions.....	39
III. 1.3.5. Modalités de suivi	39
III. 2.1. La cohorte ANRS CO9 COPANA	40
IV. Adéquation entre les pratiques des cliniciens et les recommandations de traitement au cours de la primo-infection et de l'infection chronique par le VIH-1	41
IV. 1. Résumé	43
IV. 2. Introduction	44
IV. 3. Patients et méthodes	49
IV. 3.1. ANRS PRIMO et ANRS COPANA.....	49
IV. 3.2. Analyse statistique	51
IV. 4. Résultats	52
IV. 4.1. Initiation du traitement ARV lors de la primo-infection VIH, dans la cohorte ANRS PRIMO54	
IV. 4.2. Interruption du traitement ARV initié en PIV	56
IV. 4.3. Initiation du traitement ARV en phase chronique de l'infection VIH	56
IV. 5. Discussion	61
V. Impact immuno-virologique d'un traitement transitoire en primo-infection VIH.....	69
V. 1. Résumé.....	71
V. 2. Introduction	72
V. 3. Méthodes.....	73
V. 3.1. Population de l'étude.....	73

V. 3.2. Analyses statistiques	74
V. 3.3. Analyse de sensibilité	77
V. 4. Résultats	77
V. 4.1. Caractéristiques des patients	77
V. 4.2. Réponse virologique	82
V. 4.3. Réponse immunologique	85
V. 5. Discussion	92
V. 6. Résultats complémentaires et perspectives	95
VI. Etat d'activation et inflammation chez des patients diagnostiqués au moment de la primo-infection à VIH-1. Impact sur l'évolution de la maladie VIH	97
VI. 1. Système immunitaire et activation	99
VI. 2. L'activation du système immunitaire et ses conséquences cliniques	100
VI. 3. Traitement antirétroviral et évaluation de l'activation et de l'inflammation :	101
VII. Impact du taux plasmatique de sCD14 au moment de la primo-infection à VIH-1 sur la progression de la maladie VIH	103
VII. 1. Résumé	105
VII. 2. Introduction	106
VII. 3. Méthodes	108
VII. 3.1. Mesures des cytokines et chimiokines	109
VII. 3.2. Analyse statistique	109
VII. 4. Résultats	110
VII. 5. Discussion	119
Conclusion et perspectives	123
ANNEXES	137

Valorisation scientifique dans le cadre du travail de la thèse

Krastinova E, Seng R, Yeni P, Viard JP, Vittecoq D, Lascoux-Combe C, Fourrn E, Pahlavan G, Delfraissy JF, Goujard C, Meyer L. *Is clinical practice concordant with the changes in guidelines for antiretroviral therapy initiation during primary and chronic HIV-1 infection? The ANRS PRIMO and COPANA cohorts.* **PLoS One** 2013;**8**:e71473

Krastinova E, Seng R, Lechenadec J, Panjo H, Essat A, Makhloufi D, Obadia M, Bernard L Goujard C, Meyer L. *Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption?* **BMC Infectious Diseases**. (in press).

Krastinova E, Lecuroux C, Leroy C, Seng R, Cabie A, Rami A, Venet A, Meyer L, Goujard C *High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression* **Journal of Infectious Diseases** (in press)

Liste des tableaux

Tableau 1. a/ Recommandations d'initiation du traitement ARV selon le taux de CD4 chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH en France.....	46
Tableau 1. b/ Recommandations d'initiation du traitement ARV selon le taux de CD4 chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH dans le monde	47
Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les cohortes ANRS PRIMO et COPANA	53
Tableau 3. Initiation du traitement ARV en phase chronique de l'infection VIH selon la période calendaire et selon les modifications de recommandations basées sur le taux de CD4 et la présence du stade SIDA; cohortes ANRS PRIMO et COPANA.	57
Tableau 4. Caractéristiques des patients traités (prise en charge adéquate) versus non traités dans les 6 mois (prise en charge inadéquate) suivant l'apparition des critères nécessaires pour initier un traitement ARV ; cohortes ANRS PRIMO et COPANA.	59
Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte selon l'initiation du traitement ARV: reprise d'un traitement ARV après traitement transitoire en PIV versus initiation du traitement ARV en phase chronique.....	79
Tableau 6. Caractéristiques des patients au moment de la reprise du traitement ARV après un traitement transitoire en PIV versus initiation en CIV	81
Tableau 7. Résultats d'analyse univariée et multivariée avec le modèle de COX sur la réponse virologique (charge virale indétectable <50 c/ml).....	84
Tableau 8. Analyse multivariée avec le modèle de Cox en différenciant le traitement ARV associant un inhibiteur de protéase boosté et non boosté initié en PIV versus une initiation en CIV.	85
Tableau 9. Réponse immunologique selon le mode d'initiation du traitement ARV (reprise du traitement ARV après traitement transitoire en PIV versus initiation en CIV) à partir des modèles linéaires mixtes à 3 pentes.....	88
Tableau 10. Caractéristiques des patients en primo-infection VIH selon le taux de CD14 soluble (Dichotomisé selon la médiane).....	116
Tableau 11. Estimation de l'évolution moyenne du taux de CD4 (en échelle racine carrée) chez les patient non traités selon le niveau de sCD14 au moment de la primo-infection (\leq ou $>$ médiane =1258 ng/ml) à partir de modèles linéaires à effets mixtes avec rupture de pente à 18 mois dans le groupe avec sCD14 $>$ médiane et sans rupture de pente dans l'autre groupe	119

Liste des figures

Figure 1. Taux d'incidence du diagnostic de VIH pour 100 000 personnes par année de diagnostic, en Europe, entre 1984-2013	21
Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2013.	22
Figure 3. Histoire naturelle et Immunopathogénicité de l'infection VIH-1	24
Figure 4. Evolution calendaire entre 1996-2010 du % de patient traités dès la primo-infection en fonction de l'évolution des recommandations.....	55
Figure 5. Représentation schématique des barrières impliquées dans le non suivi des recommandations.....	64
Figure 6. Courbes estimées par la méthode de Kaplan-Meier du temps jusqu'à une charge virale < 50 copies/mL selon le moment d'initiation du traitement ARV	82
Figure 7. Estimation de l'évolution moyenne des CD4 sous traitement ARV selon le moment d'initiation du traitement ARV à partir des modèles linéaires mixtes	86
Figure 8. Estimation de l'évolution moyenne des pourcentages de CD4 sous traitement ARV selon le moment d'initiation du traitement ARV à partir des modèles linéaires mixtes	89
Figure 9. Estimation de l'évolution moyenne des CD4 en différenciant une reprise d'ARV après interruption > 12 mois et reprise après ≤ 12 mois d'interruption versus l'initiation en phase chronique du VIH.....	91
Figure 10. Distribution des biomarqueurs d'inflammation en fonction de la charge virale VIH dans en PIV (> 5 log ₁₀ par rapport <5 log ₁₀ copies / ml); les traits horizontales correspondent aux valeurs médianes du marqueur; p-valeurs correspondent à des comparaisons entre les groupes de distributions avec des tests non paramétriques.....	112
Figure 11. Corrélation entre les biomarqueurs d'inflammation et la mesure du taux de CD4 au moment de la primo-infection VIH	113
Figure 12. Courbes estimées par la méthode de Kaplan-Meier du temps jusqu'au décès selon le niveau de sCD14 en primo-infection	114
Figure 13. Evolution moyen du taux de CD4 (en échelle racine carrée) chez les patients non traités selon le niveau de sCD14 au moment de la primo-infection (≤ ou> médiane =1258 ng/ml).....	118

Liste des abréviations utilisées

Réaction immuno-enzymatique (ELISA)	Hazard Ratio (HR) terme anglais pour RRI
Primo infection VIH (PIV)	Contrôleurs post-traitement (CPT)
Phase chronique de l'infection par le VIH (CIV)	British HIV Association (BHIVA)
Traitement antirétroviral (ARV)	Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)	Inhibiteur de protéase (IP)
Usagers de drogues injectables (UDI)	Inhibiteur nucléosidiques de transcriptase inverse (INRTI),
Odds - ratios (ORs)	Inhibiteur nonnucléosidique de la Transcriptase inverse (INNRTI).
Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)	Lipopolysaccharides (LPS)
Intervalle interquartile (IQR)	CD14 soluble (sCD14)
European AIDS Clinical Society (EACS)	Protéine C hautement sensible (hs-CRP)
European Center for Disease Control (ECDC)	Interleukine (IL)
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)	Facteur de nécrose tumorale (TNF)
Antirétroviral (ARV)	Protéine chimiotactique des monocytes (MCP1)
Erreur standard (SE)	Interféron gamma protéine inducteur -10 (IP10)
Rapport des risques instantanés (RRI)	Latence associée peptide (LAP)

I. Introduction générale

I. 1. Contexte de l'épidémie VIH

Actuellement, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA estime à 35 millions le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde, avec un nombre de nouvelles infections estimé à 2.1 millions pour l'année 2013, ce qui correspond à une diminution de 38 % depuis 2001 (1). Pour cette même année l'ONUSIDA estime à 1.5 million le nombre de décès lié au SIDA(1, 2). La contamination par le virus VIH survient dans plus de 80% des adultes par exposition de muqueuses au virus; les 20% restant concernent des infections percutanées ou des inoculations intraveineuses(3).

En Europe en 2013, le dernier rapport de l'European Center for Disease Control (ECDC) estime à environ 136 235 le nombre d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH (4). Le taux de nouvelles découvertes de VIH en Europe est de 7,8 pour 100 000 habitants pour 2013 (Figure 1).

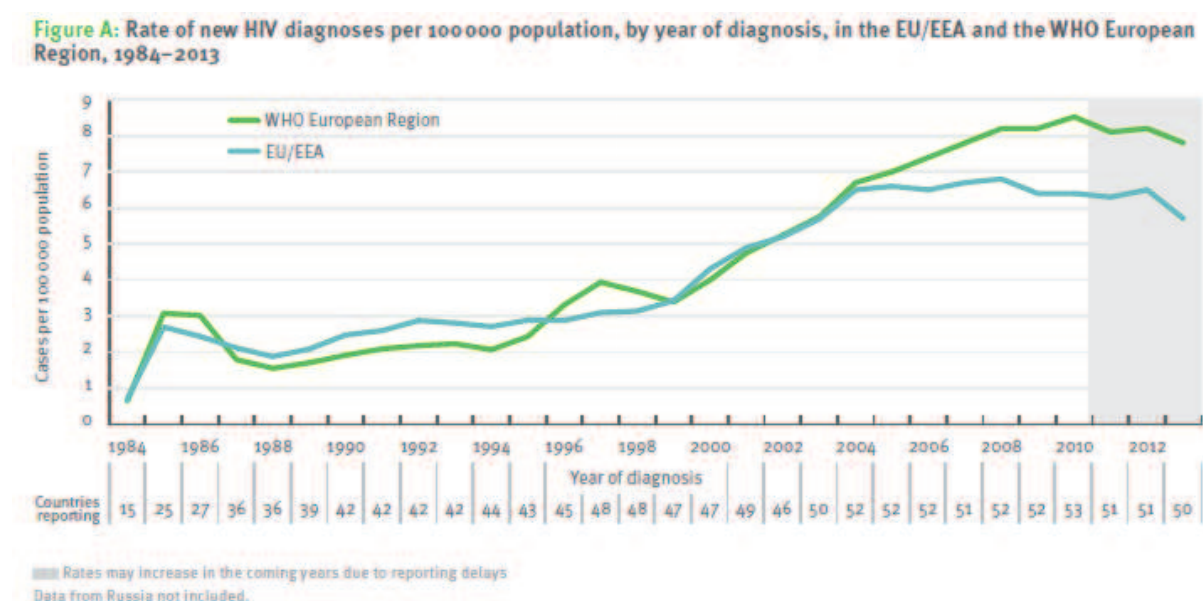


Figure 1. Taux d'incidence du diagnostic de VIH pour 100 000 personnes par année de diagnostic, en Europe, entre 1984-2013

(tiré de « HIV/AIDS surveillance in Europe 2013, ECDC » (4))

Certains pays européens ont pu estimer que entre 2 - 8% de ces infections nouvellement diagnostiquées datent de moins d'un mois après la contamination et environ 20% - 30% de moins de 6 mois après l'infection (5-7).

En France, environ 6 220 personnes ont découvert leur séropositivité VIH en 2013 (**Figure 2**), dont 43% d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), 55% d'hétérosexuels et 1% d'usagers de drogues injectables (UDI) (8). Entre 2011 et 2012, le nombre de découvertes chez les HSH a augmenté de +14% alors qu'il est resté stable chez les hétérosexuels et les UDI (9). Entre 2012 et 2013, une stabilité des découvertes de séropositivité VIH est observée dans tous les groupes, y compris chez les HSH (8).

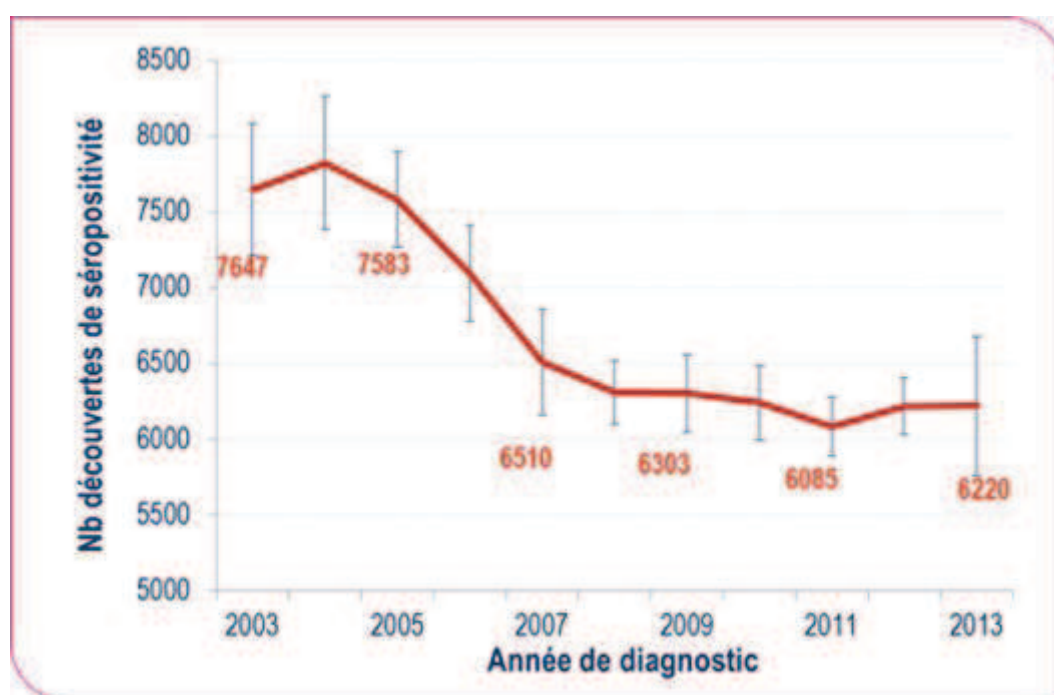


Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2013.
(Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 31/12/2013, InVS)

On assiste à une augmentation du pourcentage de découverte de séropositivité dans la période de la primo-infection : 24.8% en 2006, 26.4% en 2007, 27.0% en 2008 et 39.0% en 2012 (10). Cette tendance a été également confirmée dans d'autres pays européens (6).

I. 2. La Primo infection VIH

Les marqueurs de la primo-infection VIH suivent généralement un modèle ordonné (11). Le VIH-1 se réplique dans la muqueuse, sous-muqueuse, et les tissus lympho-réticulaires de drainage et pendant cette période initiale il ne peut pas être détecté dans le plasma. Cette toute première phase appelée «eclipse» dure généralement 7 à 21 jours.

Différents termes sont utilisés dans la littérature pour décrire les phénomènes qui marquent les premières étapes de la contamination. On parle de « primo-infection », « infection aiguë », « infection récente », l'emploi de ces termes peut différer selon l'étude. Bien qu'il n'y ait pas de définition universellement reconnue, l'infection aiguë est estimée à moins de 30 jours (période dite pré-sérologique) (12). Par définition, dans la période pré-sérologique, seule la quantification de la charge virale ou de l'antigène p24 permet de diagnostiquer une infection aiguë. A une concentration de 1 à 5 copies par millilitre dans le plasma, le virus ne peut être détecté que à l'aide des méthodes ultrasensibles (13). A partir de 20/50 copies par millilitre, le VIH-1 peut être détecté par les moyens standards utilisés en clinique pour surveiller la charge virale (14). Les étapes qui définissent la primo-infection VIH-1 sont caractérisées par l'apparition successive de marqueurs viraux et des anticorps dans le sang (**Figure 3**) (11).

Trente jours après la contamination, les tests sérologiques de type réaction immuno-enzymatique (ELISA) actuellement utilisés deviennent détectables et le Western Blot peut

avoir différentes formes (négatif, indéterminé ou positif), en fonction du temps depuis la contamination et de la charge virale (12).

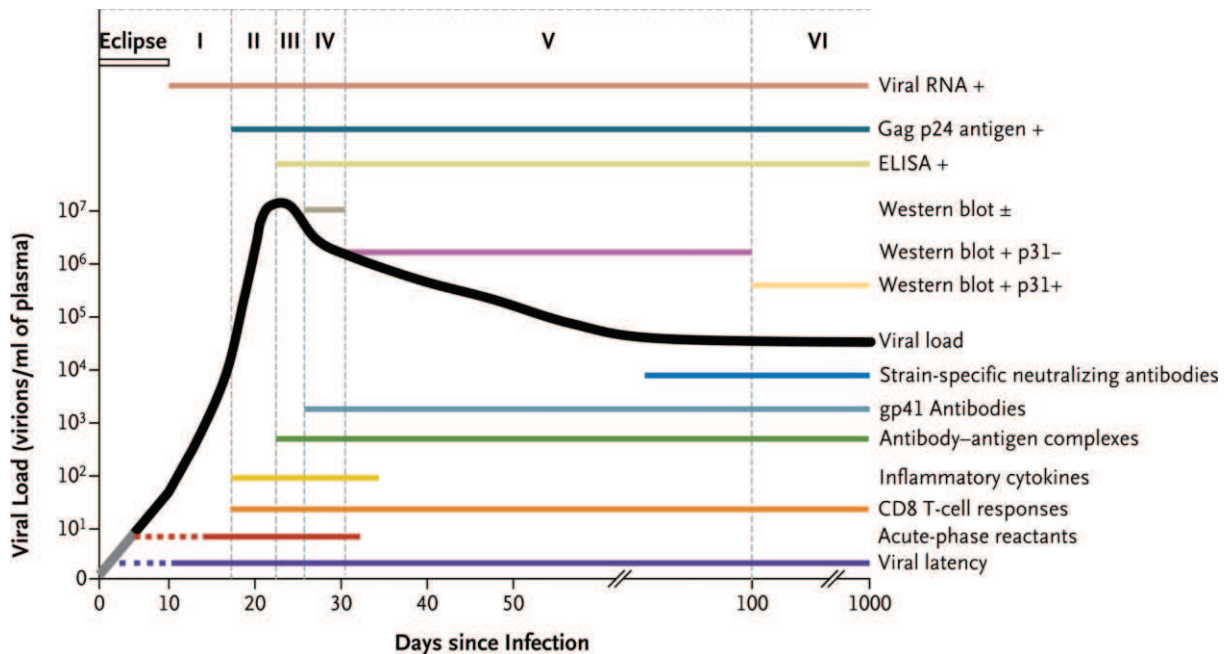


Figure 3. Histoire naturelle et Immunopathogénicité de l'infection VIH-1

(tiré de Cohen M et al.(12))

La progression de l'infection VIH-1 peut être décrite en six étapes (indiquées en chiffres romains). Les étapes sont basées sur la séquence d'apparition dans le plasma de l'ARN VIH, l'antigène de la protéine gag p24, les anticorps spécifiques pour le VIH-1, détectés à l'aide d'un ELISA; et des anticorps qui se lient à des protéines virales fixées, détectés par le Western blot.

Nous utiliserons dans la suite de ce manuscrit le terme de primo-infection VIH (PIV) pour parler de la période d'environ 12 semaines suivant la contamination. Elle regroupe donc les phases d'infection aiguë et infection récente (correspondant au 5 premiers étapes de la figure 3).

La primo-infection par le VIH est un moment clef de l'installation du virus dans l'organisme.

C'est au cours de ces premières semaines de l'infection virale que se constitue le réservoir du virus VIH. Il se définit par la présence de cellules chroniquement infectées portant le génome du virus. L'intégration du génome viral dans les lymphocytes CD4 conduit, dès les premiers jours de l'infection, à la constitution du réservoir VIH comprenant essentiellement des cellules/tissus infectés avec une cinétique de renouvellement lente, contenant du génome viral inductible et capables de produire du virus infectieux (15-17). C'est à ce moment que l'on assiste à une diminution transitoire du nombre de lymphocytes CD4, avec en parallèle un pic de la virémie qui précède les symptômes cliniques d'environ 7 à 10 jours (18).

Les symptômes de la PIV ne sont pas spécifiques et la primo-infection est souvent difficile à diagnostiquer. Une primo-infection à VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre, ce d'autant qu'elle dure plus de sept jours, arthralgies et myalgies, asthénie) pouvant être associé à des polyadénopathies, à des manifestations cutanéomuqueuses, ou à des symptômes neurologiques (méningite lymphocytaire, encéphalite, mononévrite). Ces symptômes diminuent et disparaissent spontanément en quelques jours à quelques semaines (12). Par la suite débute une phase « asymptomatique » qui correspond à l'infection latente qui s'établit majoritairement dans les lymphocytes CD4, les monocytes et macrophages. Ainsi, les interventions thérapeutiques lors de la primo infection, peuvent avoir un impact qu'il n'est plus possible d'obtenir par la suite, pendant la phase d'infection chronique par le VIH.

La primo-infection est également une période clé sur le plan immunologique. En parallèle à la diminution du taux de lymphocytes T CD4 on assiste à un phénomène d'activation immunitaire majeure (19). Ce phénomène est associé à une très forte augmentation de la production de cytokines qui majore l'expansion de l'infection virale dans l'organisme, avec

multiplication du virus dans les organes lymphoïdes, notamment le tissu digestif, le système nerveux central et l'appareil génital (20-22). La translocation bactérienne induite par les lésions de la barrière digestive entretient également l'activation généralisée du système immunitaire et le maintien des phénomènes d'activation/inflammation avec pour conséquences à long terme une augmentation de la morbidité et de la mortalité de l'infection VIH par rapport aux patients avec des phénomènes d'activation/inflammation moins importants (23-25). Dans les modèles simiens non pathogènes on observe en particulier une réplication virale importante sans ou avec peu de phénomène d'activation/inflammation et l'absence de progression de la maladie vers le SIDA (26). C'est un argument en faveur que ce n'est pas la réplication virale mais les phénomènes d'activation/inflammation qui sont à l'origine de la déplétion des CD4. Il n'existe cependant que peu de données issues de patients pris en charge très précocement au cours de la séroconversion, s'intéressant au niveau des marqueurs d'activation et des caractéristiques du traitement (27). Une étude observationnelle a décrit l'évolution précoce spontanée et sous traitement des cytokines pro-et anti-inflammatoires (dans les 6 premiers mois), mais chez un nombre limité de patients ayant une infection récente (28). Une autre étude issue de la cohorte PRIMO a exploré l'influence de certains paramètres mesurés en PIV, notamment le niveau d'IP-10, sur l'évolution des CD4 mais uniquement à court terme (6 mois après PIV) (29). Il n'existe pas de données sur l'impact d'un traitement précoce versus différé sur les niveaux d'activation/inflammation et un nombre de données limité sur l'effet pronostique des marqueurs d'inflammation/activation à moyen et long terme.

I.2.1. Conséquences en terme de Santé Publique de la primo-infection

La transmission sexuelle du VIH par des sujets en primo-infection non diagnostiquée contribue activement à l'épidémie (30-33). Le risque de transmission du VIH au moment de la

primo-infection est beaucoup plus élevé que le risque de transmission à partir d'un sujet en phase chronique de l'infection (34). A l'échelle individuelle la probabilité de transmettre le VIH est étroitement corrélée avec le niveau de charge virale dans le sang; pour une augmentation de la charge virale VIH de 1 \log_{10} copies/ml, la probabilité de transmission augmente le risque de 2,45 (IC 95%, 1.85 - 3.26) (35). Ainsi la PIV, période d'intense réplication virale, s'avère être une période clé également dans la transmission et la persistance de l'épidémie VIH.

I. 3. Problématique scientifique générale de la thèse

Les traitements antirétroviraux (ARV) ont considérablement réduit la morbidité et la mortalité des personnes infectées par le VIH depuis leur introduction en 1996 (36, 37). En parallèle, les recommandations d'initiation du traitement ARV ont largement évolué sur les 15 dernières années (38). En effet, le niveau de CD4 pour lequel une initiation de traitement est recommandée s'est élevé de 200/mm³ avant 2002 à 500 CD4/mm³ en 2010. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique au moment de la primo-infection à VIH, en France il existe depuis 2002 des recommandations spécifiques de traitement basées sur des arguments cliniques et sur le taux de CD4. Cette thèse s'attachera à évaluer dans un premier temps l'adéquation des pratiques des cliniciens aux recommandations nationales du groupe d'experts dans le cadre de la prise en charge du VIH au stade de la primo infection et au stade chronique.

Depuis 2013, le traitement « universel » est recommandé en France. Le moment de l'initiation thérapeutique est une question qui reste cependant d'actualité pour les patients se présentant en primo-infection. L'objectif du traitement antirétroviral est le maintien d'une charge virale VIH indétectable et la restauration immunitaire. L'initiation du traitement en PIV a des

avantages et des inconvénients. Sur le plan virologique, la primo-infection est marquée par une dissémination virale rapide dans l'organisme et par l'archivage de souches virales dans des sites sanctuaires, qui peuvent être ultérieurement difficilement accessibles aux ARV (12, 39, 40). Sur le plan immunologique, plusieurs arguments renforcent l'idée du caractère bénéfique d'un traitement précoce. Les réponses lymphocytaires T spécifiques sont perturbées au cours de la PIV (41-43). Sous traitement précoce, on observe une diminution quantitative des réponses TCD8 associée à une meilleure fonctionnalité de celles-ci (28, 41, 44, 45). Un inconvénient de l'initiation du traitement ARV en PIV est le risque d'une plus grande exposition cumulée aux médicaments dont le risque à très long terme demeure inconnu. De plus, un début plus précoce des ARV, qui reste un traitement à vie, peut jouer sur la qualité de vie des patients. Les interruptions thérapeutiques ne sont plus recommandées depuis 2005 (46), alors qu'elles l'étaient auparavant, particulièrement pour les traitements initiés en primo-infection, qu'on recommandait d'interrompre après 18 mois de traitement.

Le bénéfice à très long terme d'un traitement initié très précocement de façon transitoire, en termes de diminution de la mortalité et de la morbidité sévère et de restauration de la réponse immunitaire, n'a jamais été clairement démontré par rapport à une instauration d'un traitement ARV au stade chronique. Plusieurs études observationnelles ont étudié les bénéfices cliniques à plus court terme. Elle n'ont pas montré de bénéfice notable d'un traitement précoce transitoire sur la charge virale après arrêt, ou la cinétique de décroissance des lymphocytes CD4 après arrêt d'un traitement initié en primo infection par rapport à un traitement différé (47). En revanche, les niveaux de CD4 chez les patients ayant interrompu un traitement précoce restaient légèrement supérieurs à ceux des patients jamais traités sur une période d'environ 3 ans (48). Ces résultats ont été récemment confirmés par l'essai randomisé international SPARTAC (31). L'essai SPARTAC comparait le bénéfice d'un

traitement précoce « très court » (3 mois) ou « court » (12 mois) versus l'abstention thérapeutique initiale. Le critère principal de jugement était la progression vers un taux de $CD4 < 350/mm^3$. Alors que le délai de progression ne différait pas entre un traitement très court et l'absence de traitement dès la primo-infection, l'essai retrouve un bénéfice immunologique persistant après l'arrêt d'un traitement de 12 mois comparativement après un traitement de 3 mois ou à l'absence de traitement en primo-infection (31).

La cohorte ANRS PRIMO inclut des patients depuis 1996, offrant la possibilité d'analyser différentes modalités de traitement, y compris le moment de l'initiation du traitement ARV (38). Dans cette thèse nous avons exploré l'impact d'un ARV transitoire initié en PIV sur les réponses immuno-virologiques lors de la reprise, en comparaison avec un début du traitement au cours de la phase chronique de l'infection à VIH (CIV).

Dans la troisième partie nous aborderons l'état d'activation/inflammation lors de la primo-infection. Nous avons recherché à identifier des nouveaux marqueurs pronostiques de l'évolution ultérieure de la maladie.

II. Objectifs

II. 1. Objectif général

L'objectif général de cette thèse est d'étudier la prise en charge thérapeutique du VIH au stade de la primo-infection.

II. 2. Objectif spécifiques

Cet objectif général se divise en trois objectifs spécifiques :

1/ Etudier comment les cliniciens appliquent les recommandations d'initiation des traitements antirétroviraux au stade de la primo-infection et identifier les populations à risque d'une prise en charge inadéquate.

2/ Evaluer l'impact des traitements précoces transitoires sur la réponse viro-immunologique à un deuxième traitement initié au stade chronique, comparée à la réponse chez des patients initiant en phase chronique un premier traitement.

3/ Comparer l'impact d'un traitement précoce versus différé sur les niveaux d'activation et d'inflammation et d'ADN-VIH chez les patients en succès virologique prolongé. Dans le cadre de cette thèse seule sera traitée la valeur pronostique des marqueurs d'activation et d'inflammation sur l'évolution de l'infection VIH.

III. Matériel

La cohorte ANRS PRIMO

III. 1.1. Problématique de la cohorte ANRS CO6 PRIMO

La cohorte ANRS CO6 PRIMO a débuté en 1996, avec une dynamique d'inclusions qui reste extrêmement active au travers de presque une centaine de sites cliniques en France (10). C'est probablement la plus grande cohorte au monde de primo-infection (près de 1780 patients au 1 novembre 2014). Dans le contexte épidémiologique français actuel (incidence du VIH élevée chez les hommes homosexuels, incidence croissante des IST), elle est un élément majeur pour la connaissance des infections à VIH aiguës et récentes, dans ses aspects physiopathologiques, cliniques et comportementaux, et notamment pour l'adaptation de la prise en charge clinique et thérapeutique des patients récemment infectés.

Concernant le suivi des patients depuis la primo-infection, la cohorte PRIMO s'inscrit dans le contexte de la prise en charge actuelle de l'infection à VIH, qui en fait dans les pays industrialisés une pathologie chronique dont les conséquences à long terme restent incertaines (12, 39, 40). Ces incertitudes concernent :

1. les effets du virus lui-même, dont la sévérité peut évoluer,
2. les effets des traitements antirétroviraux qui comprennent de nouvelles familles pharmacologiques,
3. l'existence prolongée d'un déficit immunitaire maîtrisé partiellement sous traitement, encore moins lors des interruptions thérapeutiques. La connaissance de la durée de l'infection est fondamentale pour l'analyse de l'impact respectif du virus, du déficit immunitaire et de l'exposition thérapeutique.

III. 1.3. Déroulement de l'étude

III. 1.3.1. Critères d'inclusion

Toutes les inclusions sont validées par le centre coordinateur.

Les critères d'inclusion sont :

1. Une primo-infection, symptomatique ou asymptomatique, définie par :
 - Une date de contamination estimée par l'un des 3 critères suivants :
 - Profil du Western-blot incomplet avec absence de p34 et p68 dans les 15 jours précédant le jour de l'inclusion dans l'étude.
 - Antigénémie p24 positive ou ARN-VIH plasmatique détectable accompagné de : ELISA négatif ou faiblement positif ; ou Western-blot négatif ou pauvre.
 - ELISA négatif dans les trois mois précédents.
 - Et un délai d'inclusion dans les trois mois maximum après la date estimée de la contamination.
2. Un âge supérieur ou égal à 15 ans au moment de l'inclusion.
3. Pas de traitement antirétroviral avant la première visite (à l'exception de prises d'antirétroviraux en prophylaxie pré ou post-exposition).
4. Etre affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'aide médicale d'état (AME) n'est pas un régime de sécurité sociale).

Après que le patient a signé le consentement écrit, le clinicien propose l'inclusion dans un des modules de la cohorte. Par ailleurs il est proposé un traitement antirétroviral et éventuellement l'inclusion dans un essai thérapeutique.

III. 1.3.2. Critères de non inclusion

1. Inaptitude à donner un consentement éclairé.
2. Suivi difficile anticipable

3. Contre-indication aux prélèvements sanguins répétés.
4. Situation de curatelle, tutelle ou de sauvegarde de justice.
5. Pathologie menaçant le pronostic vital (l'inclusion peut être différée).

III. 1.3.3. Sites d'inclusion

Consultations de médecine d'adultes à l'hôpital, en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires d'Outre-mer, susceptibles de suivre des patients répondant aux critères d'inclusion et étant déclarés aux autorités de santé.

III. 1.3.4. Début et durée des inclusions

Début des inclusions : Novembre 1996. La cohorte continue d'inclure des patients. Le comité d'évaluation des cohortes de l'ANRS s'est prononcé favorablement sur la décision de continuer les inclusions jusqu'à fin 2015 et le suivi jusqu'à fin 2020.

III. 1.3.5. Modalités de suivi

Les patients sont vus à l'inclusion (J0) et suivis à 1 mois (M1), 3 mois (M3), 6 mois (M6), puis tous les 6 mois. Lors des consultations, les cliniciens remplissent les questionnaires cliniques de PRIMO et un auto-questionnaire sur les pratiques sexuelles est proposé aux patients. Ces documents sont renvoyés au centre de coordination CESP U1018. Des prélèvements sanguins (entre 18 et 165 ml selon les visites et les sous études complémentaires) sont effectués. Un renouvellement du consentement pour le suivi est demandé à M36, M72, M108 et M168.

III. 2.1. La cohorte ANRS CO9 COPANA

Pour le premier travail de cette thèse nous avons également utilisé les données de la cohorte ANRS CO9 COPANA, qui inclut des sujets au stade chronique de l'infection VIH et a un protocole très comparable à celui de la cohorte PRIMO.

L'ANRS CO9 COPANA est une étude de cohorte, prospective, multicentrique française, de sujets âgés de 15 ans et plus, infectés par le VIH-1 dont le diagnostic est récent (<12 mois) et naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion. L'objectif principal de la cohorte est d'étudier le pronostic à court, moyen et long terme des patients récemment diagnostiqués infectés par le VIH-1. Les critères d'inclusion dans la cohorte COPANA sont : patients infectés par le VIH-1, dont la découverte de la séropositivité est récente (< 1 an) et n'ayant jamais reçu de traitement anti-VIH à la date d'inclusion ; âge ≥ 15 ans ; acceptant de participer à la cohorte ; ayant signé le consentement éclairé avant la réalisation de tout examen ; affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (l'AME n'est pas un régime de sécurité sociale). Les sujets non éligibles sont : les patients déjà traités par un traitement anti-VIH avant l'inclusion ; d'âge < 15 ans ; n'acceptant ou ne pouvant remplir le formulaire de consentement ; les patients en phase de primo-infection pouvant être inclus dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO. La cohorte a recruté dans 40 sites français 800 sujets entre 2004 et 2008.

IV. Adéquation entre les pratiques des cliniciens et les recommandations de traitement au cours de la primo-infection et de l'infection chronique par le VIH-1

Cette étude a fait objet d'un article (cf. ANNEXE 1):

Krastinova E, Seng R, Yeni P, Viard JP, Vittecoq D, Lascoux-Combe C, Fourn E, Pahlavan G, Delfraissy JF, Goujard C, Meyer L. Is clinical practice concordant with the changes in guidelines for antiretroviral therapy initiation during primary and chronic HIV-1 infection? The ANRS PRIMO and COPANA cohorts. *PLoS One* 2013,**8**:e71473.

IV. 1. Résumé

Objectifs

Les recommandations d'initiation du traitement antirétroviral (ARV) sont régulièrement actualisées en fonction des avancées thérapeutiques. Nous avons étudié comment les cliniciens en France appliquent ces recommandations dans deux situations distinctes : lors de la primo-infection (PIV) par le VIH-1 et au stade de l'infection chronique (CIV).

Méthodes

Les données proviennent des cohortes ANRS PRIMO (1267 patients inclus en PIV entre 1996-2010) et COPANA (800 sujets inclus au diagnostic du VIH entre 2004-2008). Nous avons défini comme « inadéquation aux recommandations », les situations où les patients présentaient les critères d'initiation des ARV et qu'ils n'étaient pas traités dans le mois (en PIV) ou les 6 mois (en CIV) suivant l'apparition de ces critères.

Résultats

Le pourcentage de patients traités dès la PIV a diminué de 91% en 1996-99 à 22% en 2007, pour ensuite augmenter à 60% en 2010, suivant ainsi l'évolution des recommandations. Après l'augmentation du seuil de CD4 à $350/\text{mm}^3$ pour initier un traitement en PIV en 2006, 55% des patients avec $\text{CD4} \leq 350/\text{mm}^3$ ont initié un traitement en 2007, et 66% en 2008. Au stade chronique, le traitement était plus fréquemment initié chez les patients présentant un critère d'initiation dès le diagnostic 96% versus 78% lorsqu'ils le présentaient au cours du suivi ($p < 0.001$). Nous avons identifié comme facteurs de risque de ne pas être traité en CIV malgré une indication de traitement : une charge virale plus bas, un plus faible niveau d'éducation, et des conditions de vie plus précaires.

Conclusion

En France, les recommandations d'initiation du traitement ARV sont largement suivies. Néanmoins, il reste à améliorer le délai de mise sous traitement lorsque le taux de CD4 atteint le seuil recommandé. Ces données soulignent qu'à la fois les conditions de vie des patients et la perception des médecins peuvent influencer la décision de mise sous traitement.

IV. 2. Introduction

Les traitements antirétroviraux (ARV) ont considérablement réduit la morbidité et la mortalité des personnes infectées par le VIH depuis leur introduction en 1996 (36, 37). En parallèle les recommandations d'initiation du traitement ARV ont évolué rapidement, reflétant les progrès remarquables au fil du temps de la recherche thérapeutique dans le domaine du VIH. Ces recommandations fondées initialement sur l'opinion d'experts, ont évolué vers des recommandations fondées sur des preuves. Elles sont revues en fonction du progrès de la recherche dans le domaine. Bien que ces référentiels représentent la meilleure prise en charge à l'état actuel de la science, leur application par les praticiens est volontaire.

En reprenant l'historique des recommandations en France (**Tableau 1a**), au début de l'ère des trithérapies en 1996, il était largement recommandé d'initier un traitement ARV chez tous les patients chroniquement infectés par le VIH (49). En 2002, avec la toxicité des médicaments ARV et leurs effets secondaires, le seuil de CD4 recommandé pour initier un traitement ARV chez les sujets asymptomatiques en phase chronique du VIH a été fixé à 200 cellules/mm³ (50, 51). Ce seuil a été maintenu en 2006 (52, 53), malgré l'émergence de preuves en faveur de l'intérêt d'une initiation de traitement ARV pour un niveau de CD4 entre 200 et 350 cellules/mm³ (46). Ce n'est qu'en 2008, suite aux résultats d'essais randomisés (54, 55) que l'initiation d'un traitement ARV a été fermement recommandée à partir d'un seuil de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm³ chez les patients asymptomatiques en phase chronique de l'infection VIH (56, 57). En 2010, le seuil a été porté à un taux de CD4 entre 350 et 500 cellules/mm³ (58, 59), suite aux résultats des données cumulées d'études de cohorte suggérant les bienfaits du traitement ARV dans la réduction de la morbidité et la mortalité associée ou non au SIDA (60-63). Le **Tableau 1b** (64) résume les recommandations d'initiation de traitement ARV chez le sujet asymptomatique sur le plan international ; les

recommandations américaines de 2012 (65) suivent les recommandations françaises de 2010 (58) et préconisent le traitement pour un seuil de CD4 <500 cellules/mm³. Par contre en 2010, l'OMS a maintenu le seuil d'initiation du traitement ARV chez les sujets asymptomatiques à un taux de CD4 <350 cellules/mm³ (66). Les recommandations européennes émises par l'European AIDS Clinical Society (EACS) (67) ainsi que les recommandations britanniques (BHIVA) (68) continuent également de préconiser l'initiation du traitement à un taux ≤ 350 CD4/mm³.

Actuellement en France et partout dans le monde, le traitement ARV reste recommandé indépendamment du taux de CD4 pour les femmes enceintes et les personnes présentant des comorbidités telles qu'une atteinte rénale associée au VIH, des troubles neurocognitifs, des cancers associés au papillomavirus humain (le cancer anal ou du col utérin) ou une co-infection par l'hépatite B ou C.

Dans la plupart des pays, il n'existe pas des recommandations concernant la primo-infection. Aux Etats-Unis en 2010, l'initiation du traitement ARV en primo infection n'était obligatoire que lors d'une grossesse. En France, depuis 2002 des recommandations spécifiques à la primo infection sont régulièrement publiées. Elles sont basées sur le taux de CD4, la présence de plus de trois symptômes cliniques, et/ou d'anomalies neurologiques graves, ou la grossesse. Ce qui a changé dans la dernière décennie est le seuil de CD4 pour initier un traitement ARV: ce seuil a été élevé de 200 à 350 cellules/mm³ en 2006 et à 500 cellules/mm³ en 2010, comme dans l'infection chronique. Actuellement le traitement ARV est recommandé depuis 2013 indépendamment du taux de CD4. Au début de l'ère des trithérapies, à cause de la toxicité des médicaments, le traitement en PIV était recommandé pour une durée déterminée de 18 à 24 mois. Ces interruptions de traitement ne sont plus recommandées depuis 2008.

L'objectif de cette étude était d'explorer comment les médecins en France ont appliqué les recommandations d'initiation de la thérapie antirétrovirale lors de la dernière décennie dans deux situations différentes: la **primo-infection (PIV)** et l'**infection par le VIH chronique (CIV)**. Les données proviennent de deux études de cohorte: la cohorte ANRS PRIMO (69) avec un suivi depuis 1996, et la cohorte ANRS COPANA avec un suivi depuis 2004 (70).

Tableau 1. a/ Recommandations d'initiation du traitement ARV selon le taux de CD4 chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH en France

Année	Primo infection VIH	Infection chronique
1996-2002	-	-
2002	Primo-infection symptomatique	CD4 \leq 200 cellules/mm ³
2004	CD4 \leq 200 cellules/mm ³	CD4 \leq 200 cellules/mm ³
2006	CD4 \leq 350 cellules/mm ³	CD4 \leq 200 cellules/mm ³
2008	CD4 \leq 350 cellules/mm ³	CD4 \leq 350 cellules/mm ³
2010	CD4 \leq 500 cellules/mm ³	CD4 \leq 500 cellules/mm ³
2013	Traitement universel	

Tableau 1. b/ Recommandations d'initiation du traitement ARV selon le taux de CD4 chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH dans le monde

(tiré de Sabin CA et al ; AIDS. 2013 (64)

Table 1. Summary of guidelines for the recommendation of when to initiate cART among asymptomatic HIV-positive individuals.

Guideline committee	Use of GRADE	CD4 count	Recommendation for treatment	Level of recommendation and strength of evidence (as rated by the guidelines committee)
WHO Couples HIV Testing and Counselling (6) April 2012	Yes	<350 cells/mm ³ >350 cells/mm ³	Start treatment Offer treatment if patient is in serodiscordant couple to reduce HIV transmission to uninfected partner	Strong recommendation, high-quality evidence Strong recommendation, high-quality evidence
WHO Treatment Guidelines (7) November 2009	Yes	<350 cells/mm ³ >350 cells/mm ³	Start treatment Do not start treatment, unless patient meets other clinical criteria	Strong recommendation, moderate quality evidence Insufficient data to make recommendation
DHHS (8)	No	<350 cells/mm ³	Start treatment	Strong recommendation, data from randomized controlled trials
Updated March 2012		350-500 cells/mm ³	Start treatment	Strong recommendation, data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
IAS-USA (9) Published July 2012	No	>500 cells/mm ³ <350 cells/mm ³	Start treatment Start treatment	Moderate recommendation, expert opinion Strong recommendation, evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature
		350-500 cells/mm ³	Start treatment	Strong recommendation, evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature
EACS (10) October 2011	No	>500 cells/mm ³ <350 cells/mm ³ 350-500 cells/mm ³	Start treatment Start treatment Consider treatment unless patient is in serodiscordant couple and wishes to take treatment to prevent transmission of HIV to partner Defer treatment unless patient is in serodiscordant couple and wishes to take treatment to prevent transmission of HIV to partner	Moderate recommendation, based on the panel's analysis of the accumulated available evidence Not provided
BHIVA (11) Published August 2012	Yes	<350 cells/mm ³	Start treatment	Strong recommendation, high-quality evidence from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs) or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias)
		>350 cells/mm ³	Do not start treatment (unless other clinical condition is present or if patient wishes to start ART to reduce the risk of transmission to partner/s)	Insufficient data to make recommendation

IV. 3. Patients et méthodes

IV. 3.1. ANRS PRIMO et ANRS COPANA

La cohorte ANRS PRIMO est la plus grande cohorte de patients séropositifs suivis depuis la PIV. Au total 1267 adultes infectés par le VIH-1 ont été inclus entre juin 1996 et décembre 2010 par 85 hôpitaux français. La primo-infection a été confirmée par un Western blot incomplet, par la présence de l'antigène p24 ou une charge virale VIH plasmatique détectable avec une ELISA négatif ou faiblement réactif, ou un intervalle de moins de 6 mois entre le dernier test ELISA négatif et le positif. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à l'inclusion, après 1 mois (M1), M3, M6 et tous les 6 mois par la suite (69). La cohorte ANRS PRIMO a été décrite extensivement dans le chapitre III.

La cohorte ANRS COPANA a inclus 800 patients nouvellement diagnostiqués avec le VIH entre 2004 et 2008, dans 36 hôpitaux en France (70). L'intervalle entre le diagnostic de VIH et l'inclusion de la cohorte ne pouvait pas excéder un an (la durée médiane était de 4,3 mois). Les examens cliniques et biologiques ont été réalisés à l'inclusion et tous les 6 mois. Les caractéristiques socioprofessionnelles: emploi (emploi régulier, occasionnel, chômeurs), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, universitaire), les conditions de vie (vivant seul, avec un partenaire, avec la famille, avec des amis) ont été recueillis dans les deux cohortes.

Dans les deux études, les patients devaient être naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé écrit et les deux études ont été approuvées par le Comité de Protection des Personnes de Paris-Cochin. Aucune recommandation spécifique concernant l'initiation d'un traitement ARV n'a été donnée dans ces deux cohortes, en dehors des recommandations officielles publiées et révisées régulièrement.

Nous avons étudié comment les cliniciens ont appliqué les recommandations en vigueur selon la période étudiée dans deux situations distinctes: l'initiation du traitement ARV pendant la **primo infection VIH (PIV)**; et au cours de l'**infection chronique VIH (CIV)**.

Initialement, entre 1996 et 2002 il n'y a pas eu de recommandations spécifiques d'initiation d'un traitement ARV en PIV. En 2002, il était recommandé de traiter les PIV symptomatiques. Afin d'étudier l'adéquation de la pratique clinique avec les recommandations d'initiation du traitement ARV en vigueur pendant la PIV, nous avons défini des périodes de changements majeurs dans ces recommandations concernant le taux de CD4: en France en 2004 le traitement était préconisé lorsque le taux de CD4 cellules/mm³ était inférieur ou égal à 200 cellules/mm³; en 2006 inférieur ou égal à 350 cellules/mm³ et en 2010 inférieur ou égale à 500 cellules/mm³.

Nous avons défini comme initiation en PIV **inadéquate aux recommandations**, la situation de patients présentant des critères d'initiation d'un traitement ARV et non traités dans le mois suivant.

Les recommandations d'initiation d'un traitement ARV en CIV chez les sujets asymptomatiques ont également évolué. Le seuil de CD4 nécessaire pour débiter un traitement en 2002 était de 200 cellules/mm³ puis le seuil a été augmenté à 350 CD4 / mm³ en 2008. Tous les patients au stade SIDA devaient également avoir initié le traitement quel que soit le nombre de CD4. Les sujets éligibles pour l'initiation du traitement selon les recommandations et non traités dans les 6 mois suivants, alors qu'ils étaient toujours suivis dans la cohorte ont été considérés comme recevant une prise en charge **inadéquate aux recommandations d'initiation du traitement ARV en CIV**.

Afin de tenir compte des mises à jour régulières des recommandations et du temps de diffusion et d'appropriation par les cliniciens, les recommandations prises en compte pour un patient pris en charge une année n sont celles qui étaient en cours à l'année $n-1$. Par exemple, si le seuil de CD4 a été augmenté à 350 cellules/mm³ en juillet 2008 pour les patients en phase chronique de l'infection VIH, nous avons considéré comme éligibles pour l'initiation du traitement ARV les patients dont les premiers CD4 en dessous de 350 cellules/mm³ ont été mesurés en 2009.

IV. 3.2. Analyse statistique

Nous avons décrit et comparé les caractéristiques des patients des deux cohortes. Les variables continues ont été dichotomisées selon la médiane des valeurs observées ou le cas échéant en utilisant des valeurs seuil déjà publiées.

Le pourcentage de patients traités dans le mois suivant le diagnostic de PIV en fonction de l'année et du nombre de CD4 /mm³ (≤ 350 ; 351-500; > 500) a été représenté graphiquement.

L'initiation du traitement ARV en CIV a été étudiée en combinant les patients des deux cohortes. Les patients éligibles pour être traités en CIV étaient issus de la cohorte ANRS COPANA et de la cohorte ANRS PRIMO si les patients étaient toujours non traités 6 mois après le diagnostic de primo infection. L'analyse a été effectuée séparément selon que les critères d'initiation d'ARV étaient présents à l'entrée ou survenaient au cours du suivi.

Les variables dichotomiques et continues ont été comparées respectivement avec le test de chi² et Wilcoxon, afin d'identifier les facteurs associés à une inadéquation aux recommandations. Les interruptions de traitement recommandé ont été explorées avec la méthode de Kaplan Meier. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour estimer les odds - ratios (ORs) des facteurs associés à une prise en charge inadéquate. Les variables avec une valeur de $P \leq 0.2$ dans l'analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

L'analyse a été effectuée avec la version 9.1 de SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC). Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

IV. 4. Résultats

Au total, 2067 patients ont été inclus dans les cohortes ANRS PRIMO et COPANA, avec respectivement, une médiane de suivi de 4,0 ans (IQR 1,7 à 7,5) et 4,4 (IQR 3,1 à 5,5). Les deux cohortes différaient sur plusieurs caractéristiques d'inclusion (**Tableau 2**). Les patients qui étaient inclus en PIV étaient en majorité des hommes, d'origine française, avec un taux de CD4 et une charge virale VIH plus élevés, que les sujets inclus lors de la phase chronique de l'infection VIH. Les patients en phase chronique étaient plus fréquemment d'origine africaine et infectés par voie hétérosexuelle. Un taux de CD4 bas (< 200 cellules/mm³) a été observé chez 4% et 20% des patients respectivement diagnostiqués en PIV et CIV. 55% des patients au cours de la PIV avaient une charge virale VIH supérieure à 5 log copies/ml contre 25% au cours de CIV. Le pourcentage des infections par le virus de l'hépatite C ou de l'hépatite B était dans les deux cas inférieur à 5%.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les cohortes ANRS PRIMO et COPANA

	Inclusion en primo- infection N=1267	Inclusion en phase chronique N=800	p-value
Année d'inclusion			
1996-2003	488	-	
2004-05	172	341	
2006-07	245	375	
2008-10	362	84	
Mode de contamination, % (n)			<0.0001 ^a
Hétérosexuelle	25.5 (323)	43.8 (350)	
Homosexuelle / bisexuelle	68.2 (864)	43.5 (348)	
Autre / multiple/ inconnu	6.3 (80)	12.8 (102)	
Femmes, % (n)	15.9 (201)	29.6 (237)	<0.0001 ^a
Origine, % (n)			<0.0001 ^a
France	82.8 (1041)	53.7 (421)	
Afrique Sub-saharienne	7.2 (91)	34.8 (273)	
autre	10.0 (126)	11.5 (90)	
Age, année			
médiane (IQR)	35.2 (29.3; 42.9)	34.8 (29.8; 43.4)	0.4 ^b
CD4, cellules/mm³			
médiane (IQR)	519 (372; 679)	383 (238; 545)	<0.0001 ^b
en classe, %(n)			<0.0001 ^a
<200/mm ³	3.6 (45)	19.5 (156)	
200-350/mm ³	16.8 (213)	23.8 (190)	
351-500/mm ³	26.8 (339)	26.4 (211)	
>500/mm ³	52.9 (670)	30.4 (243)	
Charge virale VIH			
médian (IQR)	5.11 (4.47; 5.70)	4.44 (3.81; 5.02)	<0.0001 ^b
>5 log copies/ml, % (n)	54.9 (695)	25.4 (202)	<0.0001 ^a
Stade C	0.0 (0)	7.8 (62)	<0.0001
Hépatite B			
Ag HbS+ ^c	2.0 (23)	3.5 (27)	0.03
Hépatite C			
sérologie (+) ^d	3.3 (39)	4.4 (34)	0.2

^a : test de chi2

^b : test de Wilcoxon

^c: Données disponibles pour 1168 patients de PRIMO et 763 patients de COPANA

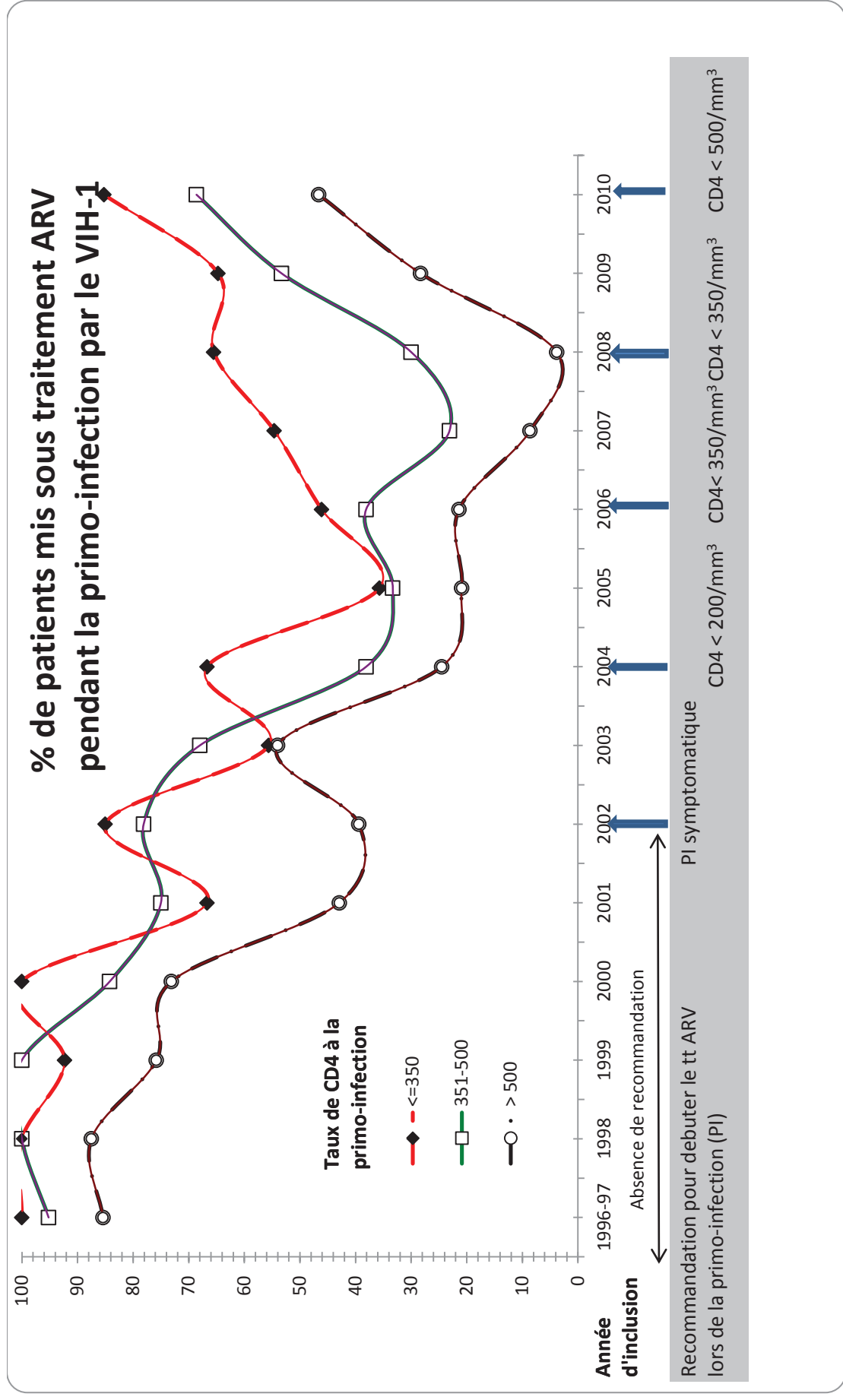
^d: Données disponibles pour 1192 patients de PRIMO and 764 de COPANA

IV. 4.1. Initiation du traitement ARV lors de la primo-infection VIH, dans la cohorte ANRS PRIMO

L'initiation du traitement ARV en PIV a radicalement changé au fil du temps. Avant 2002, il n'existait pas de recommandations spécifiques d'initiation d'un traitement ARV en primo-infection et environ 79% des patients ont été traités dans le mois suivant le diagnostic de PIV. Par la suite, ce pourcentage a diminué en 2000, avant le changement des recommandations: 91% des patients ont été traités en 1996-1999 contre 67% en 2000-2002. Le pourcentage a progressivement diminué jusqu'à 22% en 2007, puis la tendance s'est inversée avec une augmentation progressive au fil du temps pour atteindre 60% en 2010 (**Figure 1**). Les mêmes tendances temporelles ont été observées lorsque les données ont été stratifiées en fonction du taux de CD4 (<350; 351-500;> 500). En 2010, le traitement ARV a été débuté chez 85% des patients avec un taux de CD4 ≤ 350 cellules/mm³, 67% avec un taux de CD4 entre 351 et 500 cellules/mm³ et 47% avec un taux de CD4 > 500 cellules/mm³.

En 2006, l'initiation du traitement ARV en PIV a été recommandée pour un taux de CD4 <350 cellules/mm³. En 2007, 55% des patients nouvellement diagnostiqués en PIV avec CD4 < 350 cellules/mm³ avaient commencé le traitement ; ce pourcentage a augmenté à 85% en 2010. Il est intéressant de noter qu'on observe une anticipation des futurs changements dans les recommandations car le pourcentage de mise sous traitement a débuté une ascension dès 2005, or le changement du seuil d'initiation a eu lieu plus tard en 2006. Pendant la période de l'étude, suivant les recommandations de 2003, tous les patients sauf un avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ont débuté un traitement.

Figure 4. Evolution calendaire entre 1996-2010 du % de patient traités dès la primo-infection en fonction de l'évolution des recommandations



IV. 4.2. Interruption du traitement ARV initié en PIV

Entre 2002 et 2007, la durée recommandée du traitement antirétroviral initié en PIV était de 18 à 24 mois. Ces interruptions du traitement ARV n'ont plus été recommandées par la suite. En conséquence, 24 mois après le début du traitement en PIV, la probabilité d'avoir interrompu un traitement ARV était de 45,8% [95% CI: 39,6 à 52,4], 62,8% [56,4 à 69,2] et 4,8% [1,7 à 13,3] lorsque le traitement ARV avait été initié en 1996-2001, 2002-2007 et 2008-2010, respectivement (estimations de Kaplan-Meier).

IV. 4.3. Initiation du traitement ARV en phase chronique de l'infection VIH

Nous avons étudié les patients chroniquement infectés présentant les critères d'initiation du traitement ARV l'année suivant le changement de recommandations (N = 254). Parmi les 113 patients qui présentaient les critères d'initiation du traitement ARV à l'entrée dans l'étude 96% l'ont initié dans les 6 mois suivant contre 78% des 151 sujets qui avaient atteint ces critères au cours du suivi ($p < 0,001$) (**Tableau 3**). La même tendance a été observée en 2005-2008: 109 (96,5%) des patients éligibles pour l'initiation de l'ARV à l'inclusion l'avaient débuté versus 55 (84,6%), $p = 0,005$ des patients dont les critères d'initiation étaient apparus au cours du suivi. Cette différence peut en partie être expliquée par le fait que les sujets présentant à l'entrée des critères d'initiation d'un traitement ARV avaient un taux de CD4 significativement plus faible (médiane 114 cellules/mm³; IQR: 49-165) que ceux qui répondaient à ces critères au cours du suivi (médiane 185 cellules / mm³; IQR: 168-196), $p < 0,0001$). Ce fut également le cas lorsque le taux de CD4 était le seul critère de l'initiation du traitement en enlevant les cas de SIDA (125 (73-163) vs 177 (161-192). Aucune autre différence significative entre les deux groupes n'a pas été retrouvée après ajustement sur le taux de CD4 lorsque les critères d'initiation du traitement ARV étaient atteints.

Tableau 3. Initiation du traitement ARV en phase chronique de l'infection VIH selon la période calendaire et selon les modifications de recommandations basées sur le taux de CD4 et la présence du stade SIDA; cohortes ANRS PRIMO et COPANA.

Période	Critères d'initiation		
	Présent à l'inclusion	Apparition au cours du suivi	p-value*
Au total pour un taux de CD4 selon les critères d'initiation en vigueur entre 2005-2010 ou stade SIDA			
	N=113	N=151	
Initiation du ARV, % (n)**	96 (109)	78 (118)	<0.001
2005-2008	CD4 <200 ou stade SIDA		
	n=113	n=65	
Initiation du ARV, % (n)**	96 (109)	84 (55)	0.005
2009-2010	CD4 <350 ou stade SIDA		
		n=86	
Initiation du ARV, % (n)**		73 (63)	

* Test de chi2

**dans les 6 mois suivant l'apparition des critères d'initiation du traitement ARV parmi les patients toujours suivis

En 2008, lorsque le seuil de CD4 pour initier un traitement ARV a été augmenté à 350 cellules/mm³, nous avons observé un taux d'initiation de traitement de 73% [IC95% 62%-82%] étudié pour la période 2009-2010 (**Tableau 3**). Ce pourcentage tend d'être inférieur au pourcentage observé pour la période 2005-2008 (73% versus 85%, p = 0,09). A noter que le pourcentage d'initiation du traitement était plus élevé lorsque la charge virale VIH était > 5 log copies / mL que lorsque la charge virale était ≤ 5 log copies / mL (85% vs 68%, p = 0,005).

Parmi les 254 patients présentant les critères d'initiation d'ARV, 56 étaient au stade SIDA et 93% d'entre eux ont initié le traitement dans les 6 mois suivants. Depuis 2007, tous les patients au stade SIDA à l'entrée ou au cours du suivi ont été mis sous traitement.

Le **Tableau 4** compare les caractéristiques des patients traités et non traités dans les six mois suivant l'apparition des critères d'initiation du traitement ARV au cours du suivi. Les patients non traités avaient une charge virale VIH inférieure à celle des patients traités (médiane 4,3 vs. 4,8 log copies / ml, $p = 0,003$). Parmi les centres avec un faible taux d'inclusion¹, 25% des patients avaient une prise en charge non adéquate aux recommandations en vigueur versus seulement 10% dans les plus gros centres¹ ($p = 0,04$). Cet « effet centre » n'était plus significatif dans l'analyse multivariée. Les patients avec un niveau d'éducation inférieur à des études universitaires, et ceux vivant chez la famille ou chez des amis (vs. seul ou avec partenaire) étaient également moins susceptibles d'avoir une prise en charge adéquate. Une différence entre les deux sexes a été trouvée en analyse univariée: les femmes étaient moins susceptibles de débiter un ARV en adéquation avec les recommandations que les hommes. Il n'y avait pas de différence selon l'âge, l'activité professionnelle et le statut de co-infection VHB ou VHC. Les patients d'origine africaine n'étaient pas moins susceptibles que les autres d'avoir une prise en charge inadéquate aux recommandations.

¹ Ont été considérés comme ayant un faible taux d'inclusion les centres avec un nombre de patient suivi inférieur au nombre médian de patients suivi sur l'ensemble des centres.

Tableau 4. Caractéristiques des patients traités (prise en charge adéquate) versus non traités dans les 6 mois (prise en charge inadéquate) suivant l'apparition des critères nécessaires pour initier un traitement ARV ; cohortes ANRS PRIMO et COPANA.

Caractéristiques à la présence des critères nécessaire pour l'initiation d'un traitement ARV	Traités dans les 6 mois N=118	Non traités dans les 6 mois N=33	p- value	OR ajusté* IC 95%	p- value
Charge virale HIV¹					
médiane log copies/ml (IQR)	4.8 (4.4; 5.2)	4.3 (3.8; 4.8)	0.003	4.0 (1.3 ; 12.2)	0.002
≤5 log copies/ml, % (n)	64.4 (76)	78.8 (26)	0.12	2.3 (0.8 ; 6.7)	0.1
Age, années					
médiane (IQR)	36.1 (28.1;42.3)	35.3 (28.5; 42.3)	0.70	-	
Sexe					
femmes, %(n)	11.9 (14)	27.3 (9)	0.03	2.2 (0.7; 7.5)	0.19
Orientation sexuelle, %(n)					
femmes hétérosexuelles	11.9 (14)	27.3 (9)	0.08	-	
hommes hétérosexuels	17.0 (20)	18.2 (6)			
hommes homo / bisexuels	71.2 (84)	54.6 (18)			
				-	
Origine, % (n)			0.40		
France	78.0 (92)	72.7 (24)			
Afrique sub-saharienne	15.3 (18)	24.2 (8)			
autre	6.8 (8)	3.0 (1)			
Emploi, % (n)					
régulier/occasionnel	73.5 (86)	71.9 (23)	0.90	-	
sans emplois	12.8 (15)	12.5 (4)			
autre	13.7 (16)	15.6 (5)			

Tableau 4 (suite)

Caractéristiques à la présence des critères nécessaire pour l'initiation d'un traitement ARV	Traités dans les 6 mois	Non traités dans les 6 mois	p-value	OR ajusté* IC 95%	p-value
Conditions de vie, % (n)					
chez la famille et/ou des amis (versus vivant seul / avec partenaire)	15.5 (18)	36.4 (12)	0.008	4.0 (1.3; 12.2)	0.002
Niveau d'éducation, % (n)					
< université	51.8 (60)	75.8 (25)	0.02	3.1 (1.1; 10)	0.03
Centre hospitalier, % (n)					
nombre d'inclusion > médiane	89.8 (106)	75.8 (25)	0.04	0.4 (0.1; 1.1)	0.08
Co-infection hépatite B, % (n)					
Ag HBs +	2.7 (3)	0.0 (0)		-	
Co-infection hépatite C, % (n)					
sérologie VHC positive	2.7 (3)	6.7 (2)	0.30		
Période calendaire					
2009-2010 versus 2005-2008	53.4 (63)	69.7 (23)	0.09	3.0 (1.1; 8.5)	0.04

[†]Les % (n) sont basés sur le nombre de sujet avec variables renseignées

*OR ajusté sur la charge virale VIH, sexe, origine, conditions de vie, niveau d'éducation, taille de centre et période calendaire

En analyse multivariée, nous avons identifié comme facteurs de risque indépendamment associés à une prise en charge inadéquate aux recommandations : la charge virale VIH ≤ 5 log copies/ml (OR = 2,3 IC à 95% (0,8; 6,7), p = 0,1), un niveau d'éducation < études supérieures universitaires (OR = 3,3 (1,2; 8,8), p = 0,02), le fait de vivre dans la famille ou chez des amis (vs. vivant seul ou avec un partenaire) (OR = 4,0 (1,4; 11,3), p = 0,01) et la période calendaire 2009-2010 par rapport à 2005-2008 (OR = 3,1 (1,1; 8,6), p = 0,03). Les femmes n'étaient pas

moins traitées que les hommes en analyse multivariée (2,1 (0,7; 6,8), $p = 0,19$). L'effet centre n'était plus significatif. Aucune interaction significative n'a été observée entre la période calendaire et tous les facteurs pris en compte. De plus, l'ajustement sur l'effet cohorte (COPANA versus PRIMO) n'a pas modifié les résultats.

IV. 5. Discussion

Nous avons donné un aperçu sur comment les médecins en France ont appliqué les recommandations d'initiation du traitement ARV au cours des 15 dernières années en France, dans deux situations distinctes : au stade chronique (CIV) et lors de la primo-infection (PIV) par le VIH-1.

Des changements importants ont eu lieu dans l'initiation du traitement ARV en PIV suivant l'évolution des recommandations au fil du temps : 91% des patients ont été mis sous traitement en 1996-1999, ce pourcentage a ensuite diminué à 22% en 2007, puis a remonté jusqu'au 60% en 2010. La concordance observée avec les recommandations était suboptimale, surtout aux moments des modifications du seuil de CD4 d'initiation d'ARV avec notamment le passage à 350 CD4 en 2006. On note une certaine inertie dans l'application de ces nouvelles recommandations en 2006, car il a fallu plus de 1,5 ans après leur publication pour atteindre seulement 66% de patients traité parmi ceux ayant des CD4 < 350 cellules / mm^3 .

En phase chronique ce même « effet d'inertie » a été observé en 2008, lorsque le seuil d'initiation du traitement ARV a été augmenté à 350 cellules/ mm^3 chez les sujets asymptomatiques. En 2009-2010, le taux d'initiation du traitement ARV chez les patients avec CD4 ≤ 350 cellules/ mm^3 était encore sous-optimal (73%) ; toutefois au cours de cette

période, tous les patients au stade SIDA ou avec des $CD4 \leq 200$ cellules / mm^3 étaient mis sous ARV. Notre étude illustre que la perception du praticien et du patient sur la nécessité d'initier un traitement en CIV dépend si le seuil de CD4 est atteint au moment du diagnostic ou au cours de suivi. L'initiation des ARV était de 96% chez les patients qui présentaient les critères d'initiation du traitement à l'entrée (premier moment d'accès aux soins), mais moindre lorsque le seuil de CD4 a été atteint au cours du suivi des patients. Cette meilleure adhésion aux recommandations à l'entrée versus au cours du suivi peut s'expliquer en partie par le faible niveau de CD4 à l'entrée, et / ou par une moindre connaissance du patient lorsque les critères d'initiation du traitement ARV sont présents dès la première visite.

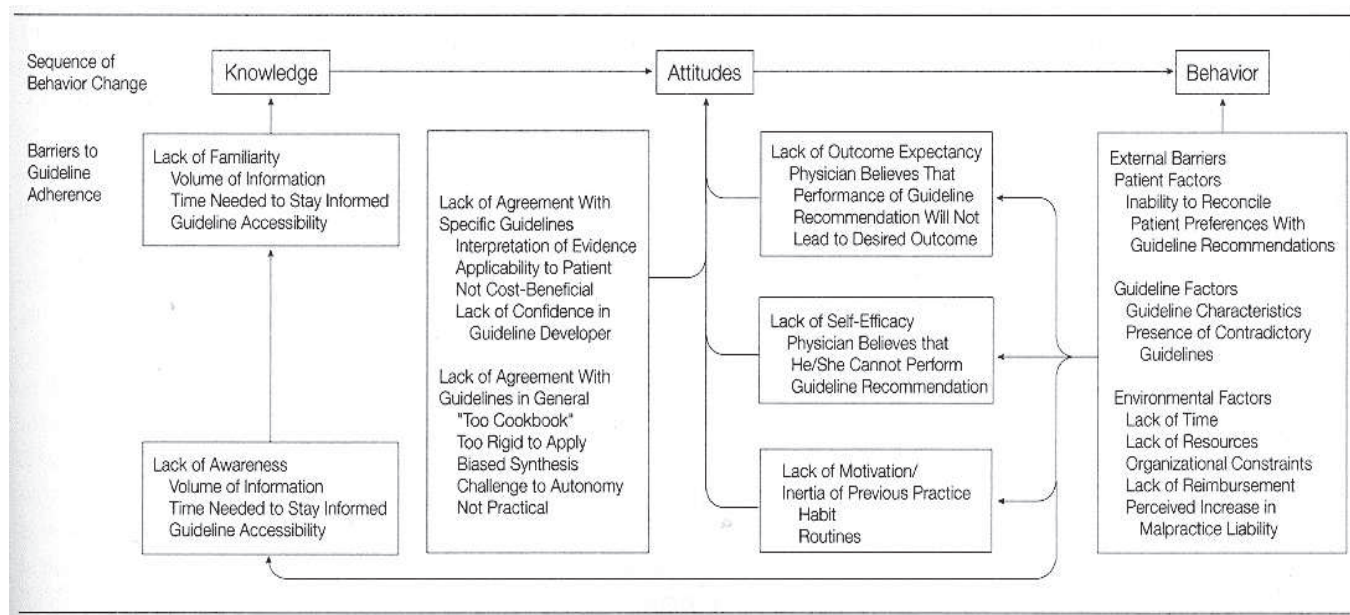
Dans les autres domaines médicaux (cardiologie, oncologie, etc.), d'importants écarts ont été également identifiés entre la pratique clinique et les recommandations (71-76). Dans l'ensemble, nos résultats sont similaires en termes d'adéquation aux recommandations à ceux rapportés dans la prise en charge d'autres maladies chroniques (72, 73, 77-79). Dans le diabète, par exemple, un grand projet européen (79) a comparé des données de 19 pays européens. Des variations importantes dans l'application des recommandations par les médecins ont été observées entre les pays et au sein même des pays. En France, par exemple, un dosage annuel de l'HbA1C a été réalisé chez 99% des patients et un bilan lipidique chez 81% des patients diabétiques, tandis que la recherche de microalbuminurie a été effectuée dans seulement 61% des cas. En Australie, une grande étude a révélé 67% d'adéquation aux recommandations dans la réalisation d'une coronarographie (72). Aux Etats-Unis, où l'assurance maladie diffère de celle en Europe, une vaste étude en population générale a révélé que seulement 56% des participants atteints de maladies chroniques avaient reçu les soins médicaux recommandés (78). En revanche, dans la cohorte suisse VIH, l'application des schémas thérapeutiques

antirétroviraux de première ligne était adéquate aux recommandations américaines en vigueur dans 95% des cas (80).

Les barrières des cliniciens à suivre les recommandations peuvent être classées comme suit (**Figure 5**): les obstacles affectant la connaissance du médecin (manque de sensibilisation ou manque de familiarité avec les recommandations), les attitudes (le désaccord, le manque d'auto-efficacité, le manque de confiance dans le résultat, ou l'inertie de la pratique précédente), ou au comportement (notamment des obstacles externes tels que les facteurs liés au patient) (74, 81). Le manque de sensibilisation / connaissance est peu probable pour expliquer nos résultats puisque les recommandations sont largement disponibles en France et les mises à jour régulièrement diffusées. De plus, l'initiation du traitement est réservée aux médecins hospitaliers spécialistes du VIH. L'effet d'inertie observé dans nos résultats pourrait traduire un désaccord avec les recommandations ou un manque de confiance dans les résultats escomptés en les appliquant. L'adhésion aux recommandations était suboptimale lorsque l'immunodéficience était modérée ($200-350 \text{ CD4} / \text{mm}^3$) suggérant que les médecins ont jugé moins urgent de traiter que dans le cas d'une immunodéficience plus avancée ($\text{CD4} < 200 \text{ cellules} / \text{mm}^3$). La prise en charge était plus adéquate aux recommandations en 2005-2008 qu'en 2009-2010. Les différences entre les recommandations nationales et internationales peuvent également jouer un rôle dans l'absence d'adhésion. Depuis 2010 et jusqu'au moment de la réalisation de ce travail, en France le traitement ARV est recommandé chez les patients asymptomatiques avec un taux de $\text{CD4} < 500 \text{ cellules} / \text{mm}^3$. Ce seuil a été adopté par la suite par les recommandations américaines, tandis que les recommandations européennes (EACS) (67) et les britanniques (BHIVA) (68) continuaient de préconiser un traitement pour un seuil de $350 \text{ cellules} / \text{mm}^3$. Une meilleure concordance entre les

directives nationales et internationales pourrait améliorer la réactivité des cliniciens dans l'application des recommandations.

Figure 5. Représentation schématique des barrières impliquées dans le non suivi des recommandations



Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement.

Cabana, Michael; MD, MPH; Rand, Cynthia; Powe, Neil; MD, MPH; Wu, Albert; MD, MPH; Wilson, Modena; MD, MPH; Abboud, Paul-Andre; Rubin, Haya; MD, PhD
JAMA. 282(15):1458-1465, October 20, 1999.

Dans notre étude, les patients pris en charge inadéquatement aux recommandations d'initiation du traitement ARV avaient une charge virale VIH plus faible. Il semble qu'une charge virale <5 log copies / mL aurait conduit certains médecins à retarder le traitement ARV, même lorsque le seuil de CD4 recommandé pour initier un traitement était atteint. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la cohorte suisse lors de l'exploration de l'adhésion aux recommandations concernant les schémas thérapeutiques ARV de première ligne [34]. Outre les facteurs liés aux cliniciens, notre étude a permis d'identifier des paramètres liés aux patients qui pourraient être associés au non-respect des recommandations. Les facteurs de risque identifiés comme vivant chez la famille ou chez des amis et un plus

faible niveau d'éducation traduisent une condition sociale qui pourrait refléter une fragilité psychosociale déjà reconnue comme facteur de risque de mauvaise observance du traitement antirétroviral (82, 83). En France, l'accès aux médicaments ARV et la gratuité des soins liés au VIH pouvaient laisser supposer que les aspects financiers ne seraient pas un frein à la prise en charge. Les résultats de notre étude vont dans ce sens puisque nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'emploi et la prise en charge inadéquate aux recommandations.

Il est important de rappeler que les patients qui n'ont pas initié le traitement ARV à temps ont un pronostic défavorable (84).

Les paramètres sociaux peuvent influencer la perception du patient, mais aussi celle des médecins sur la nécessité d'initier un traitement ARV. Les résultats de la cohorte suisse diffèrent des nôtres, mais l'objectif de leur étude n'était pas d'évaluer l'initiation du traitement ARV, mais plutôt le respect des recommandations concernant les schémas thérapeutiques de première ligne: les patients les plus instruits étaient plus souvent traités avec un régime en inadéquation aux recommandations (80). L'étude suisse a également identifié des différences liées au sexe, les femmes étaient plus à risque d'une prise en charge inadéquate que les hommes. Dans notre étude, les femmes initiaient un traitement ARV aussi adéquatement que les hommes après ajustement sur la charge virale VIH et socio-démographiques (origine, condition de vie, niveau d'éducation), taille du centre et période calendaire.

Il est important de souligner que les revues systématiques de la littérature et les recommandations sont établies à l'échelle populationnelle, et non pas à l'échelle individuelle. Cela rend les décisions thérapeutiques individuelles souvent plus difficiles que prévu. Dans ce travail, nous avons observé un certain nombre de patients qui ont été traités en anticipant

les changements dans les recommandations (53% des patients avec un taux de CD4 entre 351 à 500 étaient sous traitement en 2009 dans la cohorte PRIMO hors les recommandations d'initiation de traitement ARV pour un seuil de CD4 de 500 cellules / mm³ ont été établies en 2010). A noter cependant qu'il y avait la possibilité également d'instaurer un traitement entre 350 et 500 CD4/mm³ (en 2008) ou au-delà de 500 (en 2010) notamment si la charge virale VIH était supérieur à 5log de copies/ml, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB, des facteurs de risque cardiovasculaires etc. Ces critères d'instauration n'ont pas été pris en compte dans l'étude présentée car notre objective était d'étudier les facteurs de non mise sous traitement lorsque le traitement était fermement recommandé en fonction du taux de CD4 uniquement.

Ces deux grandes cohortes observationnelles donnent une image proche de la pratique clinique et un aperçu des modalités d'initiation du traitement ARV. En termes de représentativité, dans ce travail nous n'avons pas eu accès aux données des sujets ne souhaitant pas participer, ni aux données des sujets les plus précaires (sans Aide Médicale d'Etat (AME)) car exclus dès les critères d'inclusion de la cohorte. Néanmoins, notre travail a mis en évidence une association entre la fragilité psychosociale et l'inadéquation de la prise en charge avec les recommandations. En France, le traitement peut être instauré uniquement par des médecins hospitaliers. Dans notre étude, la plupart des centres étaient académiques, et nous manquions de puissance pour évaluer les différences potentielles entre les centres universitaires et les autres. Nous disposions de peu de détails concernant les cliniciens (comme âge, sexe, ancienneté dans le soin du VIH, etc.) pour étudier les facteurs qui leurs étaient associés. Une autre limitation était le manque d'information détaillée sur les raisons de non initiation du traitement ARV. Des méthodes issues de la recherche qualitative ont été proposées pour identifier les barrières potentielles au changement et les raisons de non-respect:

par exemple les « Think Aloud Protocols » utilisés dans le domaine cardiovasculaire (85). Une fois les barrières identifiées, une stratégie de changement adaptée peut être mise en place. Cependant, les données concernant l'efficacité de telles interventions manquent. Comment évaluer et tenir compte des obstacles au changement reste du domaine de la recherche, et demande l'apport de chercheurs en sciences sociales (81, 86).

En conclusion, les recommandations d'initiation du traitement antirétroviral dans l'infection VIH sont largement suivies par les médecins en France. On peut cependant raccourcir le délai pour initier le traitement quand les CD4 atteignent le seuil à traiter au cours du suivi. Les facteurs de risque de ne pas recevoir le traitement à temps mettent en évidence la nécessité d'une meilleure compréhension des conditions de vie du patient et de la perception de ces conditions par les médecins, qui peuvent influencer la décision de mettre en place un traitement ARV. A l'ère des traitements comme prévention (TasP) (87), les praticiens sont confrontés à un grand changement conceptuel. Dans l'avenir, le succès des TasP dépendra aussi du respect des recommandations et de l'étendue de leurs applications.

V. Impact immuno-virologique d'un traitement transitoire en primo-infection VIH

Cette étude a fait objet d'un article en cours de révision reproduit en ANNEXE 2 :

Krastinova E, Seng R, Lechenadec J, Panjo H, Essat A, Makhoulfi D, Obadia M, Bernard L, Goujard C, Meyer L. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? BMC Infectious Diseases (in press)

V. 1. Résumé

Objectif : Nous avons exploré l'impact d'un traitement ARV transitoire initié en primo-infection VIH (PIV) sur la réponse virologique et immunologique à long terme après reprise du traitement, en comparaison avec l'impact d'un traitement initié au cours de la phase chronique de l'infection à VIH (CIV).

Méthodes : Le travail a été réalisé dans la cohorte ANRS PRIMO. Un *traitement ARV transitoire en PIV* a été défini comme un traitement qui a été débuté dans les 3 mois après la date estimée de l'infection par le VIH, poursuivi pendant au moins 3 mois, a été interrompu pendant au moins 1 mois, et ensuite a été repris pour un minimum de 3 mois sans interruption. Un *traitement ARV initié au cours de la CIV* a été défini comme une initiation à distance de minimum 6 mois de la PIV et poursuivi pendant au moins 3 mois. Nous avons utilisé des modèles de survie afin d'étudier la réponse virologique lors d'une reprise du traitement et lors de l'initiation du traitement en CIV. La dynamique des CD4 a été modélisée par des modèles linéaires mixtes. Comme temps zéro nous avons considéré la date de début du traitement dans le groupe CIV et la date de reprise du traitement dans le groupe avec traitement transitoire en PIV.

Résultats : Le délai médian depuis la PIV était de 46 mois (26-72) pour les 136 patients ayant repris et de 23 mois (12-42) pour les 377 traités en CIV. Après 12 mois de traitement ARV, la charge virale était <50 copies / ml pour 130 (97%) des patients qui ont repris l'ARV et pour 369 (97%) des patients qui ont initié le traitement en CIV. Le nombre de cellules CD4 a augmenté de façon similaire dans les deux groupes au cours des 12 premiers mois de traitement. Cependant, après 12 mois, les patients qui avait commencé un traitement ARV pendant la phase chronique avaient une meilleure réponse immunologique que les patient ayant eu un traitement transitoire en PIV ($p = 0,01$). A 36 mois, les gains en $\sqrt{\text{CD4}}$ cellules/mm³ et en pourcentage de CD4 étaient significativement plus élevés chez les patients qui avaient commencé un traitement au cours de la CIV.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que l'interruption du traitement ARV initié en PIV a un impact négatif quoique cliniquement modeste sur la remontée des CD4 après la reprise du traitement.

V. 2. Introduction

Depuis 2013, les recommandations américaines et françaises préconisent un traitement universel de l'infection à VIH quel que soit le nombre de CD4. L'instauration du traitement pour les patients atteints d'une primo-infection (PIV) est passé de « *facultative* » à « *obligatoire* » (88, 89). Les recommandations de l'OMS, l'EACS et BHIVA pour l'initiation du traitement chez les patients asymptomatiques en primo- infection VIH sont encore basées sur le taux de CD4 (90, 91).

L'initiation du traitement en PIV a des avantages et des inconvénients: elle limite la perte de CD4, diminue la virémie, limite la taille du réservoir latent, atténue l'activation immunitaire (92-94) , et réduit la contagiosité (34). L'initiation d'un traitement ARV de façon transitoire en PIV pourrait limiter le point d'équilibre (« set-point ») de la charge virale et influencer l'évolution des CD4 après l'interruption du traitement, bien que cet avantage ne serait que temporaire (30, 31, 48, 95). Un inconvénient de l'initiation du traitement ARV en PIV est le risque d'une plus grande exposition cumulée aux médicaments dont le risque à très long terme demeure inconnu. De plus, un début plus précoce des ARV, qui restent un traitement à vie, peut nuire à la qualité de vie des patients.

Seulement une petite partie des patients VIH-1- appelés «contrôleurs post traitement» (CPT) est capable de maintenir la suppression virale après l'arrêt du traitement ARV. Ce statut est surtout établi lorsque le traitement a été initié tôt au cours de la primo-infection puis interrompu (96-98). Les CPT sont rares et la majorité des patients devront reprendre le traitement. Il n'existe pas de données sur l'impact du traitement transitoire initié en PIV sur la réponse immunologique à long terme après la reprise du traitement en phase chronique. Une

seule étude a exploré l'impact virologique de la reprise du traitement ARV, mais sans avoir modélisé l'évolution du taux de CD4 (95).

La cohorte ANRS PRIMO a inclus des patients en primo-infection depuis 1996, offrant la possibilité d'analyser différentes modalités de traitement, y compris le moment de l'initiation du traitement ARV (38). Nous avons exploré l'impact d'un ARV transitoire initié en PIV sur la réponse immuno-virologique lors de la reprise, en comparaison avec une initiation du traitement au cours de la phase chronique de l'infection à VIH (CIV).

V. 3. Méthodes

V. 3.1. Population de l'étude

La cohorte ANRS PRIMO comporte 1 450 patients infectés par le VIH inclus en PIV entre juin 1996 et décembre 2013, dans 94 hôpitaux français différents. La primo-infection a été confirmée par un Western Blot évocateur, ou antigène p24 détectable / charge virale plasmatique détectable avec un ELISA négatif ou faiblement positif, ou un intervalle de moins de 6 mois (3 mois depuis 2002) entre un test ELISA négatif puis positif. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à 1, 3 et 6 mois puis tous les 6 mois, comme décrit précédemment (chapitre III.) (99). Le tropisme du virus VIH a été défini avec l'algorithme Geno2Pheno (FPR 10%) sur des échantillons de plasma congelé à l'inclusion dans la cohorte. Tous les patients étaient naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion et ont donné leur consentement éclairé par écrit. Aucune consigne n'a été donnée en dehors des recommandations en vigueur concernant l'initiation d'un traitement ARV. La cohorte a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Paris-Cochin.

La date de la contamination par le VIH a été estimée à partir de la date d'apparition des symptômes moins 15 jours, la date d'un Western Blot incomplet moins 1 mois, ou la date au milieu entre un test ELISA négatif et positif.

Un *traitement ARV transitoire en PIV* a été défini comme un traitement qui a été débuté dans les 3 mois après la date estimée de l'infection par le VIH, poursuivi pendant au moins 3 mois, interrompu pendant au moins 1 mois, et ensuite repris pour un minimum de 3 mois sans interruption. Un *traitement ARV initié au cours de la CIV* a été défini comme une initiation à 6 mois minimum de la PIV et poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement ARV a été défini comme un traitement comprenant au moins deux inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse (INRTI), combinés avec : un inhibiteur de protéase (boosté ou non), ou un inhibiteur de l'intégrase, ou un inhibiteur nonnucléosidique de la transcriptase inverse (INNRTI).

V. 3.2. Analyses statistiques

La réponse au traitement a été comparée entre les patients qui ont commencé un traitement ARV en CIV et ceux qui ont repris après un traitement ARV transitoire initié en PIV. Comme temps zéro nous avons considéré la date de début du traitement dans le groupe CIV et la date de reprise du traitement dans le groupe avec traitement transitoire en PIV. Comme taux de CD4 et charge virale à l'initiation / reprise du traitement ARV, nous avons retenu les valeurs recueillies entre un mois avant et 7 jours après l'initiation du traitement ARV.

Nous avons comparé les caractéristiques d'inclusion avec le test du Chi2 et le test de Wilcoxon, respectivement, pour les variables dichotomiques et continues. Si nécessaire, les variables continues ont été classées selon la médiane des valeurs observées, ou en utilisant des seuils déjà publiés.

Le temps de réponse virologique, défini comme une diminution de la charge virale à moins de 50 copies par ml, a été analysé en utilisant les courbes de survie de Kaplan-Meier qui ont été comparées avec le test du logrank. Les analyses univariées et multivariées ont été effectuées avec les modèles de Cox à risques proportionnels. Le rapport des risques instantanés (RRI) obtenu par le modèle de Cox correspond au terme anglais de « hazard ratio » (HR) que nous avons choisi d'utiliser par la suite. Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées graphiquement et par test d'interaction avec le temps. La censure a été imposée lorsque le patient a été perdu de vue ou a interrompu les ARV (> 15 jours). La charge virale VIH à l'inclusion en \log_{10} copies/ml a été incluse dans le modèle comme une variable continue, après avoir vérifié l'hypothèse de linéarité.

La cinétique des CD4 a été analysée en échelle de racine carrée afin d'obtenir une distribution normale. Les gains de CD4 ont été modélisés à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes afin de tenir compte de la corrélation entre les différentes mesures pour un même sujet donné. Les modèles comprenaient des effets fixes et aléatoires pour l'intercept et la pente. Une matrice de type REML a été utilisée pour la modélisation. Le meilleur modèle (en minimisant le critère d'Akaike) a été obtenu avec des changements de pente à M3 et M12. Nous avons modélisé la dynamique des CD4 pendant les 60 premiers mois après l'initiation ou la reprise du ARV, pendant lesquels le nombre moyen de mesures disponibles de CD4 était de 9 par sujet (IQR 6-14). Les pentes d'évolution du taux de CD4 ont été comparées entre les deux groupes (ARV initié en CIV versus reprise du traitement après un traitement transitoire initié en PIV). Les modèles ont été ajustés sur l'âge (≥ 40 par rapport à <40 ans), la période calendaire (<2005 ; 2005-2007 ; > 2007), les niveaux d'ARN-VIH (≥ 5 log contre <5), le tabagisme actif à l'initiation / reprise du ARV, le groupe de transmission VIH (hommes homosexuels, hétérosexuels et femmes), l'origine géographique, le délai depuis la contamination par le VIH,

le sous-type de VIH (B versus non B), et la présence d'une résistance génotypique à l'inclusion.

Afin de tenir compte de la gravité de la maladie VIH sous-jacente, le taux de CD4 au diagnostic du VIH en PIV a été introduit dans le modèle. Des analyses stratifiées ont également été réalisées, en séparant les patients qui ont commencé l'ARV en primo-infection avec des caractéristiques à l'inclusion défavorables ($CD4 < 500$ cellules / mm^3 et charge VIH ≥ 5 log) de ceux ayant des caractéristiques plus favorables ($CD4 \geq 500$ cellules / mm^3 et charge VIH < 5 log).

Afin d'étudier l'impact du type et de la durée de la première ligne d'ARV initié en PIV sur les résultats virologiques et immunologiques après la reprise du traitement, nous avons distingué les associations thérapeutiques avec un inhibiteur de protéase (IP) boosté et ceux avec un IP non boosté ou un INNTI. Nous avons également distingué, parmi les patients qui ont initié les ARV en PIV, ceux traités pendant au moins 24 mois et ceux traités moins de 24 mois avant l'interruption du traitement. Enfin, nous avons exploré l'impact de la durée de l'interruption du ARV (> 12 mois versus ≤ 12 mois).

Les pourcentages de CD4 ont également été modélisés. Le meilleur modèle (selon le critère d'Akaike) pour l'augmentation du pourcentage de CD4 a été obtenu avec une rupture de pente à 3 mois. Le modèle multivarié comprenait les mêmes variables que dans la modélisation du nombre de CD4 cellules/ mm^3 .

Les prédictions moyennes de l'évolution du nombre et du pourcentage de CD4 ont été illustrées en utilisant les prédictions des modèles mixtes.

Les différences avec un $P < 0,05$ ont été considérées statistiquement significatives. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA (version 13; Stata Corp, College Station, Texas, USA).

V. 3.3. Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité suivantes ont été réalisées: *i)* pour la réponse immunitaire, nous avons restreint l'analyse aux sujets ayant présenté une réponse virologique soutenue, c'est-à-dire les patients qui ont atteint et maintenu une charge virale VIH < 50 copies / ml sous traitement; *ii)* les analyses sur la réponse immunologique et virologique ont été répétées après exclusion des 14 patients qui ont participé à des études d'interruption de traitement programmées et qui répondaient aux critères d'inclusion de notre analyse (ANRS Primovac, Iliade, et ANRS Interprim) (33, 100, 101).

V. 4. Résultats

V. 4.1. Caractéristiques des patients

Parmi les 1450 patients inclus dans la cohorte ANRS PRIMO, 377 ont initié le traitement antirétroviral en phase chronique de l'infection VIH, tandis que 136 patients ont débuté un deuxième traitement ARV après un traitement transitoire initié en primo-infection. Comme attendu, les deux populations diffèrent selon leurs caractéristiques à l'inclusion. Les patients qui ont initié un traitement ARV transitoire lors de la PIV avaient des taux de CD4 inférieurs et une charge virale plus élevée à l'entrée dans la cohorte, que ceux qui ont initié un traitement ARV en CHI (**Tableau 5**). Aucune différence n'a été observée en fonction de l'âge, de la présence d'une résistance génotypique, du sous-type de VIH (B versus non B) ou le tropisme du virus VIH. Le traitement transitoire initié en PIV a été débuté en médiane 1,3 mois (IQR

1,1-1,7) après l'infection par le VIH et a été poursuivi pour une durée de 20 mois en médiane (14-37). La durée médiane de l'interruption était de 19 mois (4-43 mois). L'année médiane d'initiation en primo-infection était 2001 (1998-2003).

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte selon l'initiation du traitement ARV: reprise d'un traitement ARV après traitement transitoire en PIV versus initiation du traitement ARV en phase chronique

	Reprise des ARV après traitement transitoire en PIV N=136	Initiation des ARV en CIV N=377	p-value
Sexe, % (n)			
Hommes	80 (107)	85 (320)	0.2
Age à l'inclusion			
Médiane (IQR), années	37 (31-44)	36 (30-43)	0.2
Mode de contamination, % (n)*			0.2
Hommes homosexuels	64 (79)	74 (268)	
Hommes hétérosexuels	14 (17)	11 (39)	
Femmes	22 (28)	15 (56)	
Origine, % (n)			0.06
France	80 (107)	87 (327)	
Afrique Sub-saharienne & autres	20 (26)	13 (48)	
Education, % (n)			0.06
Primaire	11 (14)	9 (32)	
Secondaire	34 (44)	46 (171)	
Université	55 (72)	45 (169)	
Présence de résistance génotypique à l'inclusion % (n)	13 (10)	14 (50)	0.2
Tropisme VIH, % (n)**			0.5
CCR5	89 (64)	86 (274)	
CXCR4 ou dual X4/DM	11 (8)	14 (43)	
Co-infection hépatite C, % (n)	1.4 (5)	0.8 (1)	0.6
Sous-type B du VIH	79 (104)	77 (280)	0.5
Fumeur actif de tabac	40 (51)	43 (157)	0.5

CD4 cellules/mm³ à la PIV

Médiane (IQR) cellules/mm ³	473 (323-597)	544 (420-697)	<0.001
--	---------------	---------------	--------

Charge virale VIH à la PIV

Médiane (IQR) log ₁₀ c/mL	5.4 (4.9-5.9)	4.9 (4.2-5.4)	<0.001
--------------------------------------	---------------	---------------	--------

*Pour 26 patients le mode de transmission était autre (transfusion) ou manquants

**Les données sur le tropisme étaient disponibles pour 389 patients (338 CCR-5 et 51 CXCR4)

Le **Tableau 6** compare les caractéristiques des patients au moment de la reprise après un traitement transitoire en PIV avec les caractéristiques des patients au moment de l'initiation du traitement en CIV. Les taux médians de CD4 étaient respectivement de 303 / mm³ (246-442) et 332 / mm³ (248-426), $p = 0,90$, et les charges virales médianes respectives étaient de 4,7 log₁₀ (4,2-5,3) et 4,9 log₁₀ copies / ml (4,4-5,3) ($p = 0,7$).

Le délai médian depuis la PIV était de 46 mois (26-72) pour les reprises et de 23 mois (12-42) pour les traités en CIV. Les patients qui ont repris les ARV étaient plus âgés que ceux qui ont initié l'ARV en CIV alors qu'ils avaient le même âge au moment du diagnostic de la primo-infection. Ils ont reçu moins souvent des IP boostés et inhibiteurs de l'intégrase (43% vs 59%, $p < 0,0001$), probablement en raison de différences dans les périodes calendaires (l'année médiane de cART reprise / initiation était respectivement de 2006 et 2009). La durée du traitement repris a été significativement plus longue que la durée du traitement initié en CIV avec une médiane (IQR) de 47 mois (23-66) versus 32 mois (18-51) ($p = 0,0002$).

Tableau 6. Caractéristiques des patients au moment de la reprise du traitement ARV après un traitement transitoire en PIV versus initiation en CIV

Caractéristiques ^(a)	Reprise des ARV après traitement transitoire en PIV N=136	Initiation des ARV en CIV N=377	p-value
Age, années	43 (37-50)	40 (34-47)	<0.0001
CD4 cellules/mm ^{3(b)}	303 (246-442)	332 (248-426)	0.9
Charge virale VIH log ₁₀ copies/ml ^(b)	4.7 (4.2-5.3)	4.9 (4.4-5.3)	0.7
Délai entre la contamination et la reprise / initiation du ARV, mois	46 (26 - 72)	23 (12 - 42)	<0.0001
Année de reprise/initiation de l'ARV	2006 (2003-2010)	2009 (2007-2010)	<0.0001
Durée du traitement ARV après reprise/initiation, mois	47 (23-66)	32 (18-51)	0.0002
Durée du contrôle viral sous traitement ARV, mois	45 (22- 56)	30 (18-49)	0.0007
Type de combinaison de l'ARV % (n)			
Inhibiteur de la protéase boosté (IP) ou anti- integrase	43 (58)	59 (223)	<0.0001

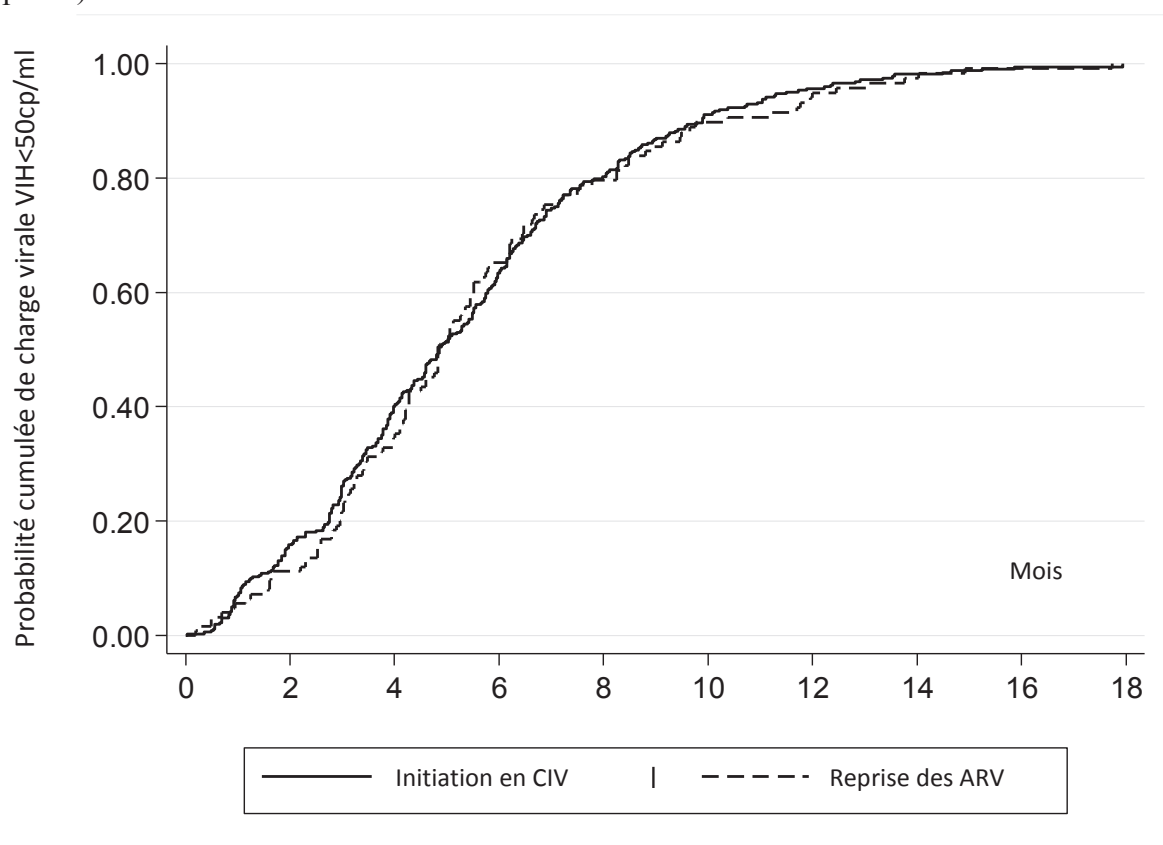
^(a) Les valeurs présentées sont des médianes (IQR) ou des % (n)

^(b) Les CD4 et la charge virale VIH de « baseline » pour la reprise / initiation du ARV correspondent aux valeurs disponibles entre 1 mois avant et maximum 7 jours après l'initiation du traitement. Nous disposons de N=77 valeurs pour les traités transitoirement en PIV et N=234 pour les traités en CIV

V. 4.2. Réponse virologique

Après 12 mois de traitement ARV, la charge virale était <50 copies / ml pour 130 (97%) des patients qui ont repris l'ARV et pour 369 (97%) des patients qui ont initié le traitement en CIV. Le temps médian (IQR) nécessaire pour atteindre <50 copies / ml était respectivement de 5,0 mois (3,2 à 7,6) et 5,0 mois (3,0 à 7,4), test de logrank, $p = 0,6$ (**Figure 6**).

Figure 6. Courbes estimées par la méthode de Kaplan-Meier du temps jusqu'à une charge virale < 50 copies/mL selon le moment d'initiation du traitement ARV
(Reprise de l'ARV après traitement transitoire en PIV versus initiation en CIV, log rank test, $p=0.5$)



Le rapport des risques instantanés (RRI) brut pour la réponse virologique était de 0,9 (IC 95% 0,8-1,1). Le terme RRI correspond au terme anglais de « hazard ratio » (HR) que nous avons choisi d'utiliser par la suite. Des résultats similaires ont été obtenus après ajustement sur l'âge (≥ 40 par rapport à <40 ans), la charge virale (\log_{10} copies / ml) et le nombre de cellules CD4 à l'initiation du traitement, la période de l'initiation de l'ARV (<2005 ; $2005-2007$; > 2007), le groupe de transmission du VIH, le lieu de naissance, l'éducation, le temps écoulé depuis l'infection VIH, le sous-type VIH (B versus non B) et la résistance génotypique (**Tableau 7**). L'ajustement sur le type de régime antirétroviral au lieu de la période calendaire a abouti à des conclusions similaires. Comme prévu, la virémie à l'initiation du ARV était prédictive d'une suppression virale plus lente (HR = 0,8 pour une augmentation d'un log de la charge virale du VIH (IC 95% : 0,7-0,9), $p = 0,001$). La présence d'une résistance génotypique à l'inclusion était associée en analyse multivariée avec une suppression virale plus lente (HR 0,7 ; IC95% : 0,5-0,9 ; $p = 0,02$). Nous n'avons pas identifié d'autres paramètres dans l'analyse multivariée associés au délai jusqu'à la suppression virale.

Tableau 7. Résultats d'analyse univariée et multivariée avec le modèle de COX sur la réponse virologique (charge virale indétectable <50 c/ml)

	Analyse univariée HR (95% CI), p	Analyse multivariée HR ajusté (95% CI), p N=403
Initiation en CIV	Ref	Ref
Reprise de l'ARV	0.9 (0.7-1.1), p=0.5	0.9 (0.7-1.2), p=0.5
Age au moment de l'initiation ≥ 40 vs. <40 années	0.9 (0.8-1.1), p=0.4	0.9 (0.7-1.1), p=0.2
Période d'initiation du traitement <2005 2005-2007 >2007	Ref. 1.1 (0.8-1.5), p=0.5 1.1 (0.9-1.4), p=0.4	Ref 1.2 (0.8-1.6), p=0.3 1.1 (0.8-1.5), p=0.6
Délai entre la contamination et la reprise/initiation de l'ARV, mois	1.0 (0.9-1.0), p=0.5	1.0 (1.0-1.1), p=0.2
Mode de contamination Homme homosexuel Homme hétérosexuel Femme	Ref. 1.0 (0.7-1.3), p=0.9 1.1 (0.9-1.4), p=0.5	Ref 0.9 (0.6-1.2), p=0.5 1.1 (0.8-1.5), p=0.6
Origine France vs. Afrique Sub-saharienne & autres	1.1 (0.8-1.4), p=0.5	1.2 (0.9-1.6), p=0.2
Education Primaire Secondaire Université	Ref. 0.8 (0.6-1.2), p=0.3 1.0 (0.7-1.4), p=0.9	Ref 0.9 (0.5-1.1), p=0.2 1.0 (0.7-1.4), p=0.9
≥ 1 résistance génotypique à l'inclusion	0.9 (0.7-1.2), p=0.3	0.7 (0.5-0.9), p=0.02
Sous-type VIH B versus non B	0.8 (0.6-1.0), p=0.1	0.8 (0.6-1.0), p=0.1
Nombre de CD4 à l'initiation des ARV/mm³	1.0 (0.9-1.0), p=0.8	1.0 (0.9-1.0), p=0.5
Charge virale VIH à l'initiation des ARV, log10c/ml	0.8 (0.7-0.9), p<0.0001	0.8 (0.7-0.9), p=0.001

Le type de thérapie (**Tableau 8**) et la durée du premier traitement transitoire initié en PIV ne modifiaient pas les conclusions.

Tableau 8. Analyse multivariée avec le modèle de Cox en différenciant le traitement ARV associant un inhibiteur de protéase boosté et non boosté initié en PIV versus une initiation en CIV.

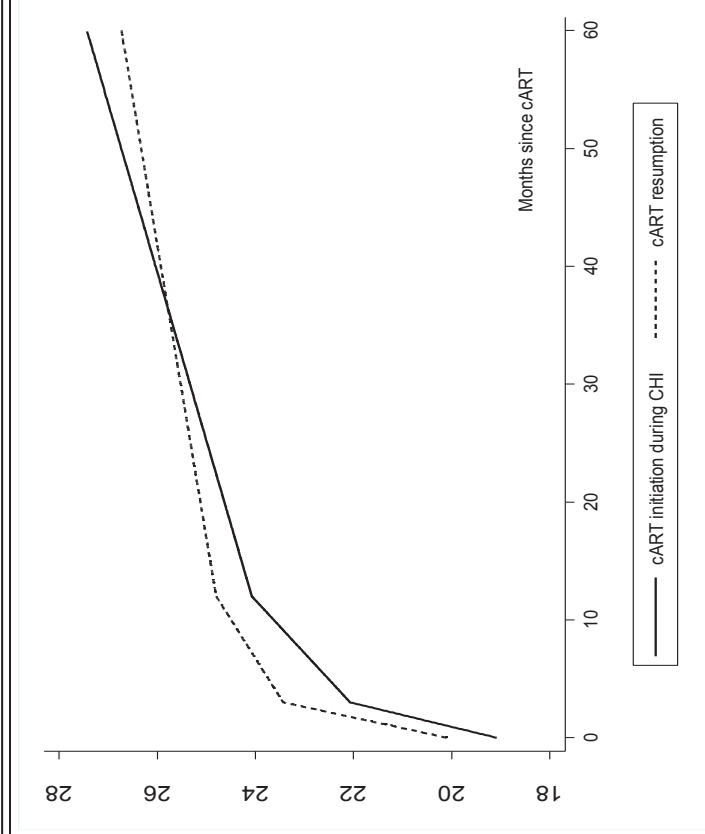
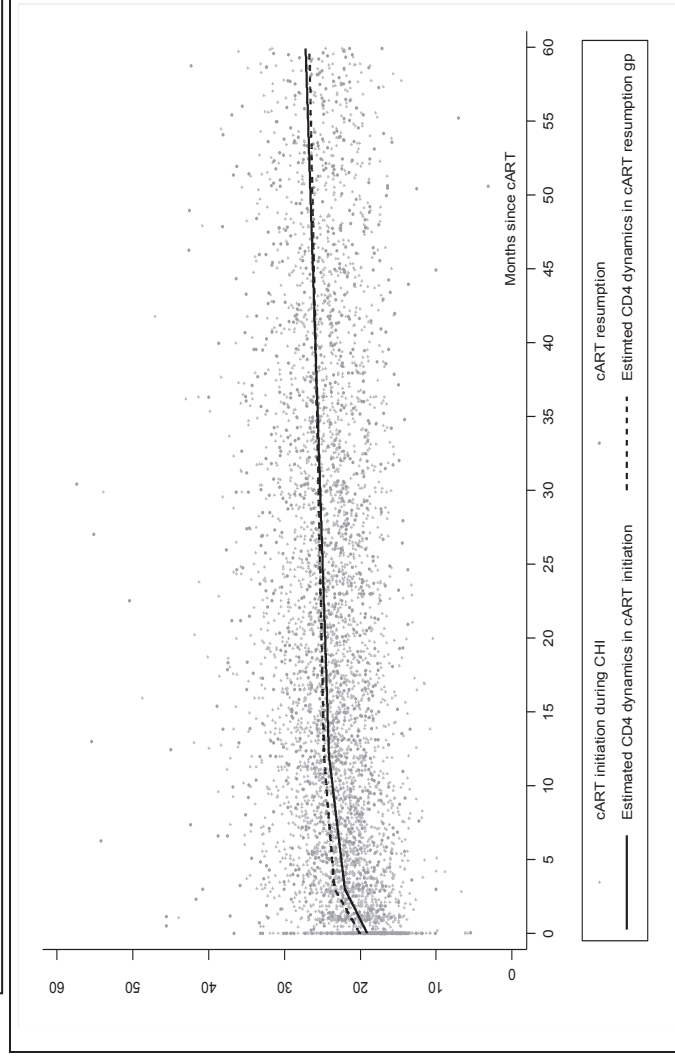
	HR (95% CI), p Modèle multivarié
Moment d'initiation en différenciant le type d'IP utilisé lors du traitement transitoire	
En phase chronique	Ref
Reprise de l'ARV après 1 ^{er} ARV avec IP non boosté	0.95 (0.7-1.4), p=0.8
Reprise de l'ARV après 1 ^{er} ARV avec IP boosté	0.91 (0.7-1.2), p=0.5
Moment d'initiation en différenciant la durée du traitement transitoire	
En phase chronique	Ref
Reprise des ARV après 1 ^{er} ARV de durée \geq 24 mois	0.90 (0.6-1.3), p=0.5
Reprise des ARV après 1 ^{er} ARV de durée $<$ 24 mois	0.95 (0.7-1.3), p=0.7

V. 4.3. Réponse immunologique

La modélisation de l'évolution des CD4 sous traitement est illustrée par la **Figure 7a** et **7b**. L'analyse a été réalisée avec des modèles mixtes à effet aléatoire par morceaux (0-3 mois, 3-12 mois, et $>$ 12 mois).

Figure 7. Estimation de l'évolution moyenne des CD4 sous traitement ARV selon le moment d'initiation du traitement ARV à partir des modèles linéaires mixtes

- a/** Evolution estimée des CD4 (en racine carrée) sous traitement ARV à partir des modèles linéaires à effet mixtes selon le mode d'initiation du traitement : reprise après ARV transitoire en PIV versus ARV initié en CIV et le nuage de points des valeurs observées des CD4
- b/** Evolution estimée des CD4 (en racine carrée) sous traitement ARV à partir des modèles linéaires à effet mixtes selon le mode d'initiation du traitement : reprise après ARV transitoire en PIV versus ARV initié en CIV



Les deux premières pentes de remonté des CD4 ne diffèrent pas significativement entre le groupe reprise de traitement ARV et l'initiation de l'ARV en CIV (**Tableau 9**). Cependant, après 12 mois, la troisième pente diffère entre les deux groupes : les patients qui ont initié le traitement ARV en CIV avaient une meilleure réponse immunologique ($+ 0,070 \sqrt{\text{CD4}} \text{cellules} / \text{mois}$) que le groupe reprise ($+ 0,0417 \sqrt{\text{CD4}} \text{cellules} / \text{mois}$), $p = 0,01$. Par conséquent, à 12 mois le gain de CD4 ne différait pas significativement entre le groupe reprise et le groupe d'initiation en CIV (**Tableau 9**), tandis que, à 36 mois de ARV le gain de CD4 était significativement plus élevé lorsque le traitement avait été initié en CIV, avec une différence de $1,202 \sqrt{\text{CD4}} \text{cellules/mm}^3$, $p = 0,02$ en analyse univariée et de $1,165 \sqrt{\text{CD4}} \text{cellules/mm}^3$, $p = 0,03$ en multivariée. A titre d'exemple : pour un patient qui initie les ARV en CIV à $300 \text{ CD4} / \text{mm}^3$ le modèle prédit qu'il atteindrait en moyenne 431, 517 et 625 $\text{CD4} / \text{mm}^3$ au 3^{ème}, 12^{ème} et 36^{ème} mois, respectivement, alors que pour un patient qui aurait repris le traitement à $300 \text{ CD4} / \text{mm}^3$ après un traitement transitoire en PIV, devrait atteindre en moyenne 441, 517 et 572 $\text{CD4} / \text{mm}^3$.

L'analyse multivariée qui a considéré comme variables d'ajustement l'âge, la période calendaire, le niveau de la charge virale VIH, le tabagisme actif à l'initiation/reprise du traitement, le mode de contamination, l'origine géographique, le temps écoulé depuis la contamination, le sous-type du virus VIH-1, la résistance génotypique, et le taux de CD4 au moment de la primo-infection n'a pas modifié significativement ces résultats.

L'analyse de sensibilité réalisée après restriction aux patients ayant une réponse virale soutenue (charge virale VIH < 50 copies/ml), ont confirmé ces résultats, avec toujours une meilleure réponse immunologique à long terme chez les patients ayant initié un traitement ARV en CIV que chez ceux qui ont repris le traitement.

Tableau 9. Réponse immunologique selon le mode d'initiation du traitement ARV (reprise du traitement ARV après traitement transitoire en PIV versus initiation en CIV) à partir des modèles linéaires mixtes à 3 pentes

Paramètres	Estimateur	SE	P value	Ajusté ^b	SE	P value
Intercept $\sqrt{\text{CD4}}$ (référence)	19.085	0.235	<0.0001			
Reprise de l'ARV vs Initiation en CIV ^a	1.012	0.482	0.04	0.067	0.347	0.8
Pente 1 (0-3mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/mois (ref)	0.995	0.058	<0.0001			
Reprise de l'ARV vs Initiation en CIV ^a	0.118	0.126	0.4	0.063	0.129	0.5
Pente 2 (3-12 mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/mois (ref)	0.222	0.018	<0.0001			
Reprise de l'ARV vs Initiation en CIV ^a	-0.071	0.036	0.06	-0.056	0.038	0.1
Pente 3 >12 mo $\sqrt{\text{CD4}}$/mois (ref)	0.070	0.007	<0.0001			
Reprise de l'ARV vs Initiation en CIV ^a	-0.029	0.011	0.01	-0.024	0.012	0.04

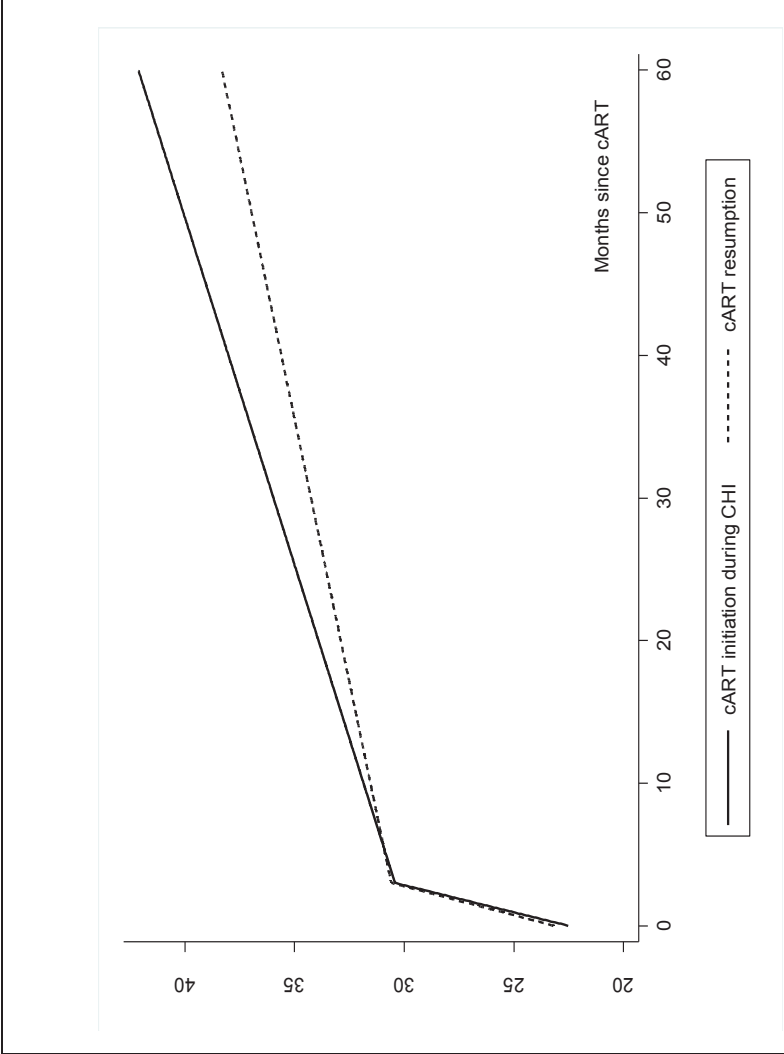
^a Différence entre la reprise de l'ARV vs initiation en CIV (ref)

^b Ajusté sur âge (≥ 40 versus <40 ans), période calendaire, charge virale VIH (≥ 5 log versus <5), fumeur actif au moment de l'initiation/reprise du ARV, groupe de transmission (hommes homosexuelles, hommes hétérosexuelles, femmes), origine géographique, délais depuis la contamination, Sous-type VIH (B versus non B), résistance génotypique à l'inclusion, et taux de CD4 au moment de la PIV.

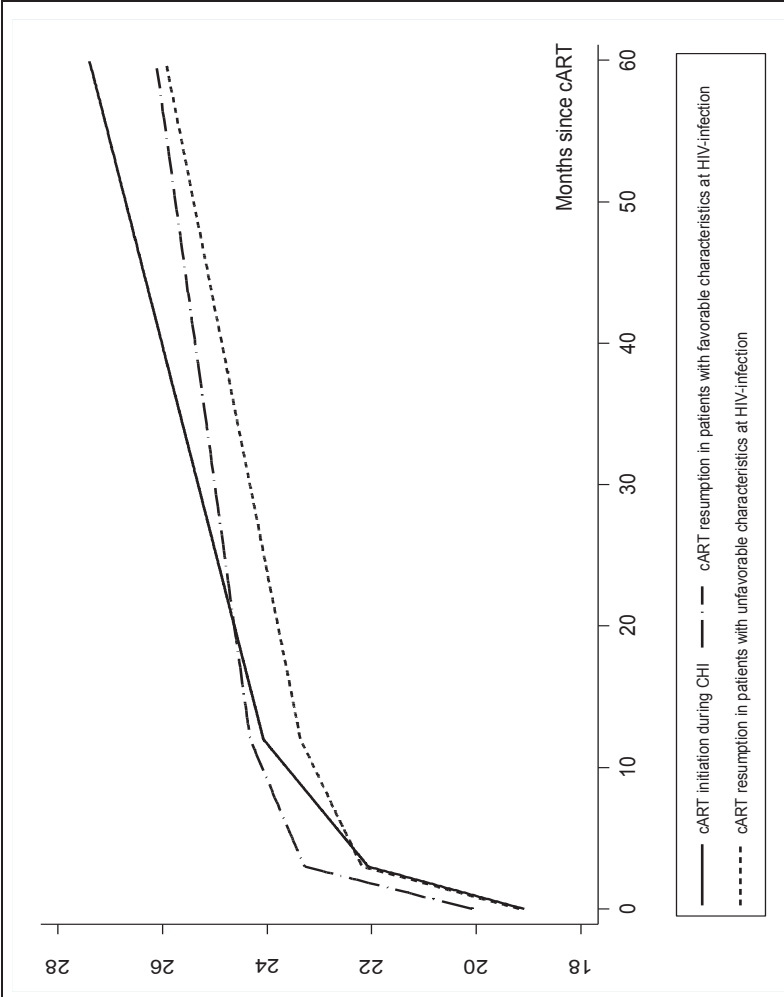
Le pourcentage de CD4 a été ensuite modélisé avec des modèles linéaires mixtes à 2 pentes (0-3 mois et > 3 mois) (**Figure 8c**). Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée avant 3 mois, tandis qu'après 3 mois, la pente était de 0,24% CD4 / mois après l'initiation du traitement en CIV et de 0,16% CD4 / mois dans le groupe reprise, $p = 0,001$. L'ajustement sur les mêmes variables que dans l'analyse du nombre de CD4 /mm³ n'a pas modifié ces conclusions. La différence dans le gain de CD4% à 36 mois était plus élevée de 2,97% dans le groupe du traitement initié en CIV contre le groupe reprise, $p < 0,0001$.

Une meilleure reconstitution immunitaire a aussi été observée chez les patients qui ont initié le traitement ARV en CIV après stratification en fonction des caractéristiques défavorables versus favorables à l'inclusion de la cohorte (**Figure 8d**) et après prise en compte de la durée de l'interruption du traitement (> 12 mois versus ≤ 12 mois) (**Figure 9**) et la durée du traitement ARV transitoire en PIV (> 24 mois contre ≤ 24 mois).

Figure 8. Estimation de l'évolution moyenne des pourcentages de CD4 sous traitement ARV selon le moment d'initiation du traitement ARV à partir des modèles linéaires mixtes

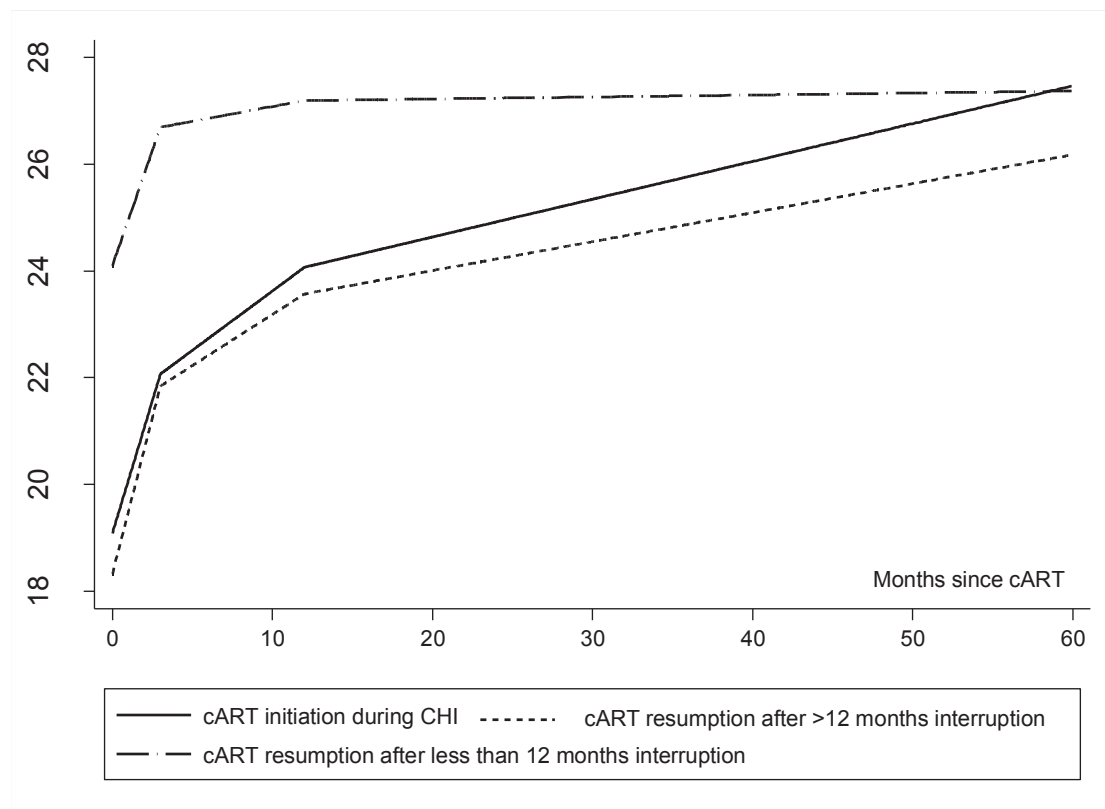


c/ Evolution estimée du pourcentage de CD4 sous traitement ARV à partir des modèles linéaires à effet mixtes selon le mode d'initiation du traitement : reprise après ARV transitoire en PIV versus ARV initié en CIV



d/ Evolution estimée des CD4 sous traitement ARV en différenciant selon les caractéristiques au moment de l'initiation du traitement transitoire en PIV : défavorable (CD4 < 500 cells/mm³ et CV ≥ 5 log) et caractéristiques favorables (CD4 ≥ 500 cells/mm³ et CV < 5 log) versus l'initiation du traitement en CIV

Figure 9. Estimation de l'évolution moyenne des CD4 en différenciant une reprise d'ARV après interruption > 12 mois et reprise après ≤ 12 mois d'interruption versus l'initiation en phase chronique du VIH



V. 5. Discussion

La réponse virologique au traitement ARV, analysée en termes de temps nécessaire pour atteindre une charge virale VIH <50 copies / ml, a été similaire chez les patients qui ont repris le traitement ARV après un traitement transitoire au cours de la primo infection VIH et ceux qui ont initié le traitement ARV lors de la phase chronique. La réponse immunitaire initiale a été également similaire, caractérisée par un gain rapide de cellules CD4 au cours des 3 premiers mois. En revanche, l'augmentation après 12 mois du nombre de CD4 et après 3 mois du pourcentage de CD4 étaient plus importants chez les patients ayant débuté le traitement ARV en CIV. Ces différences ont persisté après avoir pris en compte les caractéristiques des patients au moment de la primo-infection (taux de CD4 et charge virale) comme un indicateur de la gravité de leur maladie VIH sous-jacente.

Cette étude est la première à suggérer que l'interruption d'un traitement transitoire initié en PIV peut avoir un impact négatif sur la réponse immunitaire à long terme lors de la reprise du traitement ARV. Les essais thérapeutiques randomisés réalisés au cours de la primo-infection se concentrent généralement sur le niveau de rebond de la charge virale et sur la perte de CD4 après l'interruption du traitement ARV, et non pas sur l'évolution des CD4 à long terme après la reprise du traitement ARV. L'importance du suivi au long cours dans notre cohorte offre la possibilité d'explorer cette question. Nous avons également étudié la dynamique du pourcentage de CD4, qui est rarement étudié alors qu'il s'agit d'un marqueur informatif de reconstitution immunitaire qui complète l'information fournie par le nombre de CD4 (102).

La dynamique des CD4 observée dans notre étude est concordante avec les données publiées sur l'initiation du traitement au cours de la phase chronique de l'infection par le VIH-1 (103-107). La réponse immunitaire au traitement varie selon le nombre de CD4 à l'initiation du

traitement ARV (103, 106-108) . Les patients avec un nombre initial de 250-500 cellules CD4/ mm³ gagneront environ 200 cellules / mm³ au cours de la première année de traitement (108). La reconstitution du pool de cellules CD4 présente un profil biphasique, avec une augmentation rapide pendant les 3 premiers mois, en raison de la redistribution des cellules mémoire du tissu lymphoïde, suivie par une augmentation beaucoup plus lente (103, 109). Dans la collaboration CASCADE, la pente d'ascension des CD4 sous traitement initié en CIV a été similaire à celle observée ici, avec $0,95 \sqrt{\text{CD4count}}$ / mois les 3 premiers mois, et $+0.105 \sqrt{\text{CD4count}}$ / mois par la suite (104).

Il est largement admis que l'interruption du traitement ARV initié en CIV est délétère. Dans la collaboration CASCADE et l'essai SMART, une faible reconstitution immunitaire a été observée après la reprise du traitement ARV par rapport au traitement de première ligne initié lors de la CIV (104, 110): deux ans après la reprise du traitement ARV, le taux de CD4 était de retour au niveau de CD4 d'avant-interruption, chez moins de la moitié des patients (111).

Notre analyse permet d'étendre ces conclusions à la situation d'une initiation transitoire en primo-infection.

La différence dans l'augmentation des CD4 observée entre les patients qui ont repris l'ARV après traitement transitoire initié en PIV et les traités en phase chronique aurait pu être la conséquence indirecte d'une résistance aux médicaments ARV apparue après l'interruption. Cependant nous n'avons pas observé de différence dans la réponse virale pour conforter cette hypothèse. De plus, dans l'analyse de sensibilité limitée aux répondeurs virologiques (patients qui ont atteint et maintenu une charge virale VIH <50 copies / ml sous traitement), la pente des CD4 était aussi plus importante dans le groupe reprise.

Les conséquences néfastes de l'arrêt du traitement ARV initié en CIV ont été expliquées en termes d'augmentation des marqueurs d'inflammation, de coagulation (23) et d'activation immunitaire, coïncidant avec le rebond viral après l'interruption du traitement ARV. Un phénomène d'inflammation / activation similaire pourrait également expliquer les résultats obtenus ici après une interruption transitoire du traitement ARV initié en PIV. Les niveaux d'activation des lymphocytes T et des cytokines inflammatoires (IL-1 α , éotaxine et l'IL-7) pendant la primo-infection ont été identifiés comme de prédicteurs indépendants de la chute spontanée des CD4 chez les patients non traités, mais il n'existe pas de données concernant les interruptions transitoires du traitement ARV initiée lors de la PIV (19, 24). Une diminution progressive du taux de CD4 et du pourcentage de CD4 a été observée dans l'étude ANRS Interprim, caractérisée par des courtes interruptions programmées après une initiation de traitement en PIV. De plus, le taux de CD4 n'a jamais retrouvé les valeurs moyennes atteintes avant la première interruption (33).

Une des limites de notre travail, comme dans toute étude observationnelle, est que les patients ayant interrompu le traitement ARV transitoire débuté en PIV auraient pu avoir des facteurs pronostiques différents de ceux ayant initié l'ARV en CIV. Cependant, nos analyses tentant de tenir compte des caractéristiques potentiellement défavorables au moment de la primo-infection, de la durée et du type de la première ligne d'ARV et de la durée de l'interruption du traitement, ont abouti aux mêmes conclusions. Il est également possible que les patients traités en CIV dans notre étude aient pu être différents de leurs homologues «habituels» puisqu'ils étaient suivis dans la cohorte depuis la PIV. Cependant, la réponse virale au traitement initié en CIV observée dans notre étude a été similaire à celle observée dans les essais randomisés (112), et la réponse immunitaire était compatible avec les données publiées (103-105, 109). Il est à noter que le nombre de CD4 était autour de 300 cellules/mm³, aussi

bien chez les patients qui ont repris le traitement que chez ceux qui l'ont initié en CIV. Il s'agit d'une valeur en adéquation avec le seuil recommandé pour débiter un traitement ARV lors de la période de l'étude.

On peut également discuter la pertinence clinique de la différence de reconstitution immunitaire mise en évidence: en effet, après 36 mois, le nombre moyen de CD4 était supérieur à 500 cellules / mm³ dans les deux groupes. La différence entre les groupes était d'environ 53 cellules CD4 / mm³ après 36 mois d'ARV pour un début de traitement à 300 cellules / mm³. Cependant, des données récentes suggèrent que la reconstitution immunitaire complète peut être définie par des niveaux plus élevés que le nombre communément admis de 500 cellules / mm³ (113), ce qui rendrait nos résultats plus pertinents.

La possibilité d'induire à long terme un contrôle immuno-virologique en initiant le traitement ARV à un stade précoce de la primo-infection VIH est passionnant, et d'autres recherches sont nécessaires pour identifier les futurs contrôleurs post-traitement (CPT) et potentiellement des cas de guérison fonctionnelle (114). En attendant les résultats de ces études, nos résultats confirment qu'une fois débuté, le traitement ARV ne doit pas être interrompu, sauf dans le cadre d'un protocole de recherche et sous surveillance médicale étroite.

V. 6. Résultats complémentaires et perspectives

En complément du travail sur l'impact d'un ARV transitoire initié en PIV, j'ai contribué à un travail mené dans l'équipe sur le rôle de la virémie cumulée sur le ratio CD4 : CD8 comme marqueur de la reconstitution immunitaire (Seng R, Goujard C, Krastinova E et al.(115))

Brièvement, dans cette étude, nous avons trouvé que l'exposition à la réplication du VIH n'était pas moins néfaste lorsqu'elle survenait après l'arrêt d'un traitement précoce, comparé à l'exposition cumulée jusqu'à l'initiation en phase chronique. Ces résultats sont concordants avec les résultats sur l'effet d'un traitement transitoire en PIV sur la réponse immunitaire lors d'une reprise ultérieure du traitement ARV.

Les résultats de ce travail soulignent encore une fois le besoin chez les patients traités précocement de maintenir une bonne adhésion, afin de limiter l'exposition cumulée à la virémie VIH et d'optimiser la récupération immunologique, notamment le ratio CD4: CD8.

Les conséquences néfastes d'interruption du traitement ARV initié en CIV ont été expliquées en termes d'augmentation des marqueurs d'inflammation, de coagulation (23) et d'activation immunitaire, coïncidant avec le rebond viral après l'interruption du traitement ARV. Un phénomène d'inflammation ou d'activation similaire pourrait également expliquer les résultats obtenus sur les interruptions transitoires du traitement ARV initié en PIV.

Le chapitre suivant aborde ces mécanismes d'activation/inflammation.

VI. Etat d'activation et inflammation chez des patients diagnostiqués au moment de la primo-infection à VIH-1. Impact sur l'évolution de la maladie VIH

VI. 1. Système immunitaire et activation

L'activation immunitaire est précoce après l'infection VIH et résulte de plusieurs mécanismes. D'une part, les cellules dendritiques, infectées ou non, vont produire de grandes quantités d'IFN- α , qui va activer l'ensemble des cellules immunitaires. D'autre part, les lymphocytes T CD4 des muqueuses, très majoritairement CCR5+, sont les cibles privilégiées de l'infection en PIV et les modèles simiens ont montré une déplétion rapide et presque complète des CD4 de la muqueuse intestinale (15, 116-119). Cette atteinte intestinale est probablement à l'origine d'une détérioration de l'intégrité des tissus assurant la protection immunitaire contre les pathogènes de la flore intestinale et de la translocation de produits microbiens. Cette translocation bactérienne a été parfaitement décrite dans l'infection humaine et dans les modèles simiens en phase chronique de l'infection (120) (121).

Le passage de produits microbiens contribue donc également à l'activation du système immunitaire (122). Enfin, des dysrégulations des cellules T régulatrices ont été rapportées en PIV sans qu'il soit possible de conclure si ces anomalies sont l'origine ou la conséquence de l'activation (123, 124). L'ensemble de ces facteurs (IFN- α , translocation muqueuse, anomalies des T régulatrices) conduit à la production massive de cytokines pro-inflammatoires (précocement : IL-1 α , IP-10, TNF- α et MCP-1 puis, progressivement : IL-6 et IFN- γ et enfin à la production de cytokines anti-inflammatoires plus tardivement : TGF- β et IL-10) qui contribuent, amplifient et entretiennent l'activation. Celle-ci a des conséquences délétères multiples. L'activation des lymphocytes TCD4 va augmenter leur infectabilité et amplifier l'effet cytopathogène contribuant à leur destruction, et notamment les lymphocytes T spécifiques dont la proximité avec le virus dans les sites de réplication favorisent leur déplétion. Les lymphocytes T CD8 spécifiques, très activées, vont perdre leur efficacité fonctionnelle, disparaître prématurément par apoptose et perdre leurs capacités de

renouvellement (125). Ces anomalies ne concernent pas exclusivement les cellules spécifiques; l'activation généralisée des lymphocytes T CD4 et CD8, des lymphocytes B et des cellules NK contribue aussi à la déplétion de ces cellules, à leur non-fonctionnalité et au développement potentiel de pathologies infectieuses ou tumorales. De plus, la perte de fonctionnalité contribue à l'absence du contrôle viral et la persistance d'une réplication va à son tour pérenniser l'activation. De même, la translocation bactérienne contribue à l'activation et à la désorganisation de la muqueuse réalisant aussi un cercle vicieux entre activation et translocation persistante. A terme, le renouvellement cellulaire et l'homéostasie lymphocytaire ne seront plus assurés. Le lien entre ces mécanismes, notamment l'infection muqueuse, la translocation et l'activation a été démontré dans les modèles simiens d'infections pathogènes et non-pathogènes (26, 126).

VI. 2. L'activation du système immunitaire et ses conséquences cliniques

Le niveau d'activation prédit la décroissance des lymphocytes T CD4 dans les études observationnelles, chez des patients non traités (19). L'inflammation a été plus récemment impliquée comme facteur favorisant des complications non directement liées au VIH, telles que les atteintes cardio-vasculaires et les déficits neurocognitifs, les anomalies métaboliques (dont le diabète), l'insuffisance rénale ou hépatique et les cancers (127, 128). Dans différentes études, le niveau de différents marqueurs d'inflammation a été corrélé au risque d'infections opportunistes (IL-6, CRPus) (25) et/ou à la morbidité cardio-vasculaire (D-dimères, CRPus, IL-6) (23) et/ou à la mortalité des patients infectés (sCD14) (129). L'étude de type cas-témoins de Boulware *et al.* a étudié l'association entre les niveaux pré-thérapeutiques des marqueurs d'inflammation et le risque de progression vers le sida et le décès : les niveaux de D-dimères, de CRP et d'IL-6 étaient associés à un risque de progression, alors que les niveaux de TNF- α et d'IFN- γ n'étaient pas augmentés chez les patients progressors (130).

L'infection VIH au stade chronique est associée avec un risque plus élevé d'insuffisance coronaire par rapport aux sujets non VIH (131, 132) qui persiste après ajustement sur les facteurs de risque classiques (133, 134). Le sCD14 est un marqueur d'activation qui a été associé avec la présence de calcification au niveau des coronaires pouvant être à l'origine de la maladie coronaire (135). L'inflammation des parois vasculaires qui contribue au risque cardio-vasculaire a récemment été confirmée par TEP-scan mesurant la fixation de FDG au niveau de la paroi aortique de patients VIH traités avec une charge virale indétectable (136, 137). L'augmentation de l'inflammation chez les patients infectés par le VIH persiste par rapport aux patients contrôles non infectés par le VIH après ajustement pour les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques (137). Cette inflammation aortique est associée à un niveau élevé d'un autre marqueur d'activation monocytaire et macrophagique le sCD163, mais pas avec la CRP ni les D-dimères (137).

VI. 3. Traitement antirétroviral et évaluation de l'activation et de l'inflammation :

En infection chronique : plusieurs études montrent l'impact du traitement chez les patients contrôlés virologiquement, en termes de baisse des paramètres d'inflammation et de l'activation immunologique. Le niveau des marqueurs diminue généralement lorsque la charge virale est contrôlée sous traitement, mais certains marqueurs restent plus élevés que ceux observés chez des personnes non infectées, témoignant d'un niveau d' « activation résiduelle », y compris après plusieurs années de traitement (137). L'addition de différents agents antirétroviraux et immuno modulateurs pour diminuer la réplication virale résiduelle et/ou l'activation semble insuffisante avec les stratégies testées jusqu'à maintenant (137-142). Les points limitant sont à ce jour les suivants : (1) la plupart des études sont transversales ou

longitudinales chez des patients prétraités ; (2) elles comportent des effectifs limités pour étudier les facteurs associés à la persistance de cette inflammation et une durée de suivi court. Les niveaux d'inflammation sont élevés chez les patients prétraités en interruption thérapeutique et plusieurs essais démontrent leur association au risque d'évènements cliniques et/ou biologiques sida ou non sida.

En primo-infection : on dispose de peu de données au moment de la PIV et d'aucune donnée sur l'évolution des paramètres d'activation/inflammation, spontanée et après traitement, à long terme. Les études réalisées sont de type cas témoins et portent sur des échantillons de faible taille (maximum 52 sujets) (29, 143). Ces études utilisent un « outcome » catégoriel (diminution ou pas des CD4 jusqu'à un seuil prédéfini) (24, 29, 143). Les résultats et les conclusions de la littérature ne sont pas toujours similaires. L'étude de Liovat *et al.* issue de la cohorte PRIMO a décrit l'évolution précoce spontanée et sous traitement des cytokines pro-et anti-inflammatoires (dans les 6 premiers mois après l'infection) (29). L'IP-10 mesuré en primo-infection a été identifié dans cette étude comme facteur associé à une progression plus rapide de la maladie en terme de déclin des CD4 au-dessous d'un seuil de 350 CD4 (29) (143). Par contre, dans la cohorte de Roberts *et al.* l'association entre IP-10 et déclin des CD4 sous le seuil de 350/mm³ n'était pas retrouvée en analyse de survie avec le modèle de Cox (24). Un seul article a exploré le rôle de sCD14 en primo-infection VIH-1 mais il a étudié l'association avec le point d'activation des lymphocytes T (« T-cell activation set point ») à 6 mois considéré comme facteur prédictive de la progression du VIH.

VII. Impact du taux plasmatique de sCD14 au moment de la primo-infection à VIH-1 sur la progression de la maladie VIH

Cette étude a fait objet d'un article accepté dans le Journal of Infectious Diseases

High soluble CD14 levels at primary HIV-1 infection predict more rapid disease progression
Krastinova E, Lecuroux C, Leroy C, Seng R, Cabie A, Rami A, Venet A, Meyer L, Goujard C

VII. 1. Résumé

Contexte

L'inflammation et l'activation du système immunitaire faisant suite à l'infection VIH contribuent à la progression de la maladie. Le CD14 soluble (sCD14) a été identifié comme facteur prédictif de mortalité chez les patients chroniquement infectés par le VIH, mais sa valeur pronostique lors de la primo-infection VIH (PIV) demeure inconnue.

Objectif

Nous avons étudié les paramètres d'inflammation et d'activation immunitaire au moment de la PIV et leur impact sur la progression de la maladie en termes de mortalité et d'évolution au long cours du nombre de CD4, chez les patients suivis dans la cohorte ANRS PRIMO.

Méthodes

Nous avons étudié 138 patients qui ont initié un traitement ARV en PIV (n=70, délai médian depuis la contamination : 1.4 mois [IQR : 1.1-2.0]) ou qui ont différé le traitement ARV au – delà d'1 ans de la PIV (n=68, délai médian depuis la PIV : 29 mois [20-46]), et qui disposaient aux différents points du suivi de plasma congelés. Neuf paramètres d'inflammation et activation immunitaire ont été quantifiés : IL-6, IP-10, MCP-1, IL-1 α , IL-10, LAP, le TNF- α , sCD14 et sCD163. La survie a été étudiée avec la méthode de Kaplan-Meier en dichotomisant selon la médiane pour chacun des mesures au moment de la PIV. La décroissance spontanée des CD4 (en échelle racine carrée) chez les 68 patients ayant différé le traitement ARV a été modélisé avec des modèles linéaires mixtes.

Résultats

La charge virale VIH élevé ($\geq 5 \log_{10}$ copies/ml) était associée à des niveaux plus élevés de sCD14, IP-10 et MCP-1. Seuls le sCD14 et l'IP-10 étaient significativement corrélés avec le nombre de CD4 au moment de la PIV, mais les corrélations étaient faibles respectivement ($r = -0,17$ et $r = -0,19$). Trois patients sont décédés au cours du suivi, ils avaient tous des niveaux de sCD14 supérieurs à la médiane (1 390 ng / ml), logrank $p = 0,04$. Il s'agissait d'hommes, âgés de 36, 79 et 71 années, avec un suivi de 90, 71 et 97 mois, respectivement, et tous les trois avaient reçu un traitement ARV depuis le diagnostic de PIV. Ils sont morts de maladies cardiovasculaires (2 confirmées et 1 probable infarctus du myocarde). Les niveaux d'IP10, de sCD14 et d'IL-6 au moment de la PIV étaient supérieurs à la médiane, mais seuls les niveaux élevés de sCD14 étaient significativement associés au décès. Chez les 68 sujets non traités, seul le niveau de sCD14 mesuré en PIV, dichotomisé selon la médiane (1258ng / ml), était associé à une diminution plus importante du nombre de CD4 les 18 premiers mois ($p =$

0,001). Après 18 mois, le taux de diminution de CD4 était similaire, conduisant à une différence persistante de CD4.

Conclusion

Cette étude est la première à identifier le taux de sCD14 au moment de la PIV comme facteur prédictif de progression de la maladie et du risque de décès par maladie coronarienne (basé sur 3 décès). Ces résultats, si confirmés dans des études plus importantes, devraient aider à cibler les patients à haut risque.

VII. 2. Introduction

Non traitée, l'infection par le VIH évolue vers le stade sida dans les 10 années suivant la contamination pour environ la moitié des patients (144), avec une très grande variabilité selon les individus. La cause de la déplétion progressive des CD4 (145) n'est pas seulement due à l'action directe du virus VIH car le nombre de CD4 non infectés diminue également (146). Ce phénomène a conduit à l'hypothèse que la déplétion progressive des CD4 fait suite à des effets indirects de la réplication virale (147). Les mécanismes indirects de la réplication virale sur les cellules CD4 sont : l'activation immunitaire, l'inflammation systémique, l'accélération du « turnover » des cellules CD4 mémoire (19, 23, 148, 149) et la translocation microbienne (116, 120, 150, 151). Le site principal de l'inflammation / activation immunitaire et l'origine de la déplétion des CD4 est le tractus gastro-intestinal qui abrite le plus grand système immunitaire muqueux du corps humain (116). Le phénomène de translocation microbienne est défini par la libération de lipopolysaccharides (LPS), une composante majeure des cellules bactériennes Gram négatif et un produit immunostimulant (152). En conséquence de la stimulation par le LPS, les monocytes / macrophages CD14 + sécrètent du CD14 soluble (sCD14) qui se lie aux LPS (153).

Une grande variété de biomarqueurs (cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires, chimiokines, marqueurs d'activation des monocytes, etc) est impliquée dans les phénomènes d'inflammation / activation, associés à différentes conséquences cliniques. Certains marqueurs d'activation et de coagulation comme la protéine C réactive hautement sensible (hs-CRP), l'interleukine-6 (IL-6) et les D-dimères, ont été identifiés comme facteurs prédictifs de survenue d'une maladie opportuniste (25), du SIDA et de mortalité non associée (23, 154). Les phénomènes d'inflammation et activation des monocytes / macrophages à l'intérieur de la paroi artérielle chez les patients infectés par le VIH sont impliqués dans les maladies cardiovasculaires et dans l'inflammation artérielle (137, 155). D'autres biomarqueurs comme le facteur de nécrose tumorale (TNF α), l'IL-10, la protéine chimiotactique des monocytes (MCP-1) sont identifiés comme impliqués dans la progression de la maladie VIH (29, 148, 156). Un niveau élevé d'interféron gamma induced protéine-10 (IP-10) a récemment été identifié comme associé à l'activation immunitaire responsable du déclin des cellules CD4 chez les patients traités et chez les patients contrôleurs du virus VIH (29, 157).

En phase chronique de l'infection (CIV), les niveaux plasmatiques de sCD14 sont associés à l'activation immunitaire (120) et à la dysbiose intestinale caractérisée par une translocation microbienne accrue (151, 158). Le sCD14 a également été identifié comme facteur prédictif de mortalité toutes causes chez les patients chroniquement infectés par le VIH (23). En population générale le sCD14 a été récemment identifié comme associé avec la survenue d'accidents cardio-vasculaires et avec la mortalité toutes causes chez les patient de plus de 65 ans (159).

Il existe peu de données sur les niveaux de sCD14 lors de la primo infection à VIH (PIV) et la progression ultérieure de la maladie. Le but de cette étude était d'évaluer les paramètres

d'inflammation et d'activation immunitaire lors de la PIV et d'explorer leur impact sur la progression de la maladie en termes de mortalité et l'évolution au long cours des CD4. La PIV est un moment clé sur le plan immunologique et virologique et l'identification de marqueurs prédictifs à ce stade précoce pourrait permettre de détecter des profils à risque particulier.

VII. 3. Méthodes

Les patients faisaient partie de la cohorte multicentrique ANRS PRIMO (16). La cohorte a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Paris-Cochin et tous les patients ont donné leur consentement éclairé. La primo-infection à VIH a été confirmée par un Western Blot évocateur ou un antigène p24 positif, ou une charge virale plasmatique détectable, ELISA négatif ou faiblement positive, ou un intervalle de moins de 6 mois (3 mois depuis 2002) entre un ELISA négatif et un ELISA positif. Tous les patients étaient naïfs de traitement antirétroviral à l'inclusion et aucune recommandation spécifique pour l'initiation du traitement n'a été donnée.

Dans le cadre de la cohorte Primo, l'étude Actiprim (financement ANRS CSS3) a sélectionné des patients inclus dans la cohorte, traités ≥ 3 ans et toujours contrôlés virologiquement (N=138). Parmi eux les patients qui ont initié un traitement dès la PIV (N = 70) ont été comparés aux patients qui ont initié un traitement différé (N = 68). L'objectif de l'étude Actiprim était de comparer l'impact d'un traitement précoce versus différé sur les niveaux d'activation et d'inflammation et d'ADN-VIH chez les patients en succès virologique prolongé avec un recueil d'activation/inflammation : à l'inclusion (J0), à l'initiation du traitement si celui-ci a été initié en différé, puis à 3 ans de traitement. Dans le cadre de ce travail seule sera traitée la valeur pronostique des marqueurs d'activation et d'inflammation de J0 sur l'évolution de l'infection VIH en termes de mortalité et l'évolution au long cours des CD4.

Au total, 138 patients ont été étudiés, 68 qui n'ont pas initié un traitement pendant au minimum une année au cours de leur suivi post primo-infection et 70 patients qui ont commencé un traitement ARV précocement lors de la PIV.

VII. 3.1. Mesures des cytokines et chimiokines

Neuf protéines solubles ont été quantifiées en fonction de leurs propriétés inflammatoires (IL-1, IL-6, IP-10 et TNF α), propriétés anti-inflammatoires (latence associated peptide (LAP) et IL-10) ou leurs relation avec l'activation des monocytes (MCP-1, CD14s, sCD163). Les taux d'IL-1, IP-10, TNF α , LAP, IL-10 et MCP-1 ont été mesurés à l'aide de FlowCytomix basé sur des billes-immunologiques multiplex (eBioscience Inc., San Diego, Californie, Etats-Unis), selon les instructions du fabricant. Les taux d'IL-6, sCD14 et sCD163 ont été mesurés par des tests ELISA spécifiques (Human IL6 Platinum ELISA, eBioscience; humain CD14 DuoSet ELISA et humain CD163 DuoSet ELISA, R & D Systems, Minneapolis, Minnesota, États-Unis). Chaque détermination a été effectuée deux fois et en cas de valeur indétectable, une valeur arbitraire définie comme étant la moitié de la valeur minimale détectable a été attribuée.

VII. 3.2. Analyse statistique

Dans un premier temps sur l'ensemble des 138 patients : nous avons comparé les médianes des différents biomarqueurs d'inflammation en fonction de la charge virale VIH (≥ 5 log versus < 5 log) en PIV par le test de Wilcoxon ; puis les corrélations entre les biomarqueurs d'inflammation et le taux de CD4 en PIV (en utilisant le test de corrélation de Pearson). L'analyse de survie a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier sur les 138 sujets.

Parmi les patients non traités en PIV (n=68), l'évolution du taux de CD4 (en échelle de racine carrée afin de normaliser la distribution) a été modélisée à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures chez un même sujet. Les modèles comprenaient des effets fixes et aléatoires pour l'intercept et la pente. Le meilleur modèle a été choisi selon le critère d'Akaike, quel que soit le marqueur. Les pentes ont été comparées selon les niveaux des différents biomarqueurs. La cinétique des CD4 a été modélisée pendant les 40 premiers mois après la PIV. Pendant cette période, le nombre médian par sujet de mesures disponibles de cellules CD4 était de 7 (IQR 6-10), 34% des sujets avaient une mesure de CD4 à 40 mois \pm 6 mois. Le modèle multivarié a été ajusté pour l'âge en PIV, la numération de CD4 et la charge virale VIH (≥ 5 log vs < 5 log) en PIV.

L'évolution moyenne des CD4 a été illustrée sous forme de graphique en traçant les prédictions des modèles mixtes. Nous avons également exploré par analyses complémentaires l'effet de la charge virale VIH mesurée en PIV et dichotomisée (≥ 5 log versus < 5 log) sur la mortalité (avec la méthode de Kaplan-Meier) et le déclin des CD4 (avec des modèles mixtes).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA (version 13; Stata Corp, College Station, Texas, USA). La distribution médiane avec son IQR des biomarqueurs à la PIV et les corrélations ont été illustrées avec le logiciel PRISM (version 5; GraphPad Software, La Jolla, Californie, Etats-Unis).

VII. 4. Résultats

Parmi les 138 patients inclus dans l'étude, 70 patients ont commencé un traitement ARV en PIV, en médiane 1,4 mois [IQR: 1,1-2,0] suivant la contamination; 68 sont restés sans traitement pendant une durée médiane de 29 mois [IQR: 20-46]. Les patients avec une charge

virale VIH élevée ($\geq 5 \log_{10}$ copies/ml) en PIV avaient des niveaux significativement plus élevés de sCD14 (médiane 1519 ng/ml [IQR: 1282-1834] vs. 1236 [1079-1524], $p = 0,006$), IP -10 (médiane 129 pg/ml [68-275] vs 46 [31-93], $p < 0,001$) et de MCP-1 (médiane 631 pg/ml [458-796] par rapport à 461 [317-632], $p = 0,001$) que les patients ayant une charge virale $< 5 \log_{10}$ copies / ml (**Figure 10**). Seuls sCD14 et IP-10 étaient négativement corrélés avec le taux de CD4 initial en PIV, mais ces corrélations étaient faibles ($r = -0,17$, $p = 0,04$ et $r = -0,19$, $p = 0,03$, respectivement) (**Figure 11**).

Figure 10. Distribution des biomarqueurs d'inflammation en fonction de la charge virale VIH en PIV ($> 5 \log_{10}$ par rapport $<5 \log_{10}$ copies / ml); les traits horizontaux correspondent aux valeurs médianes du marqueur; p-valeurs correspondent à des comparaisons entre les groupes de distributions avec des tests non paramétriques (N=138)

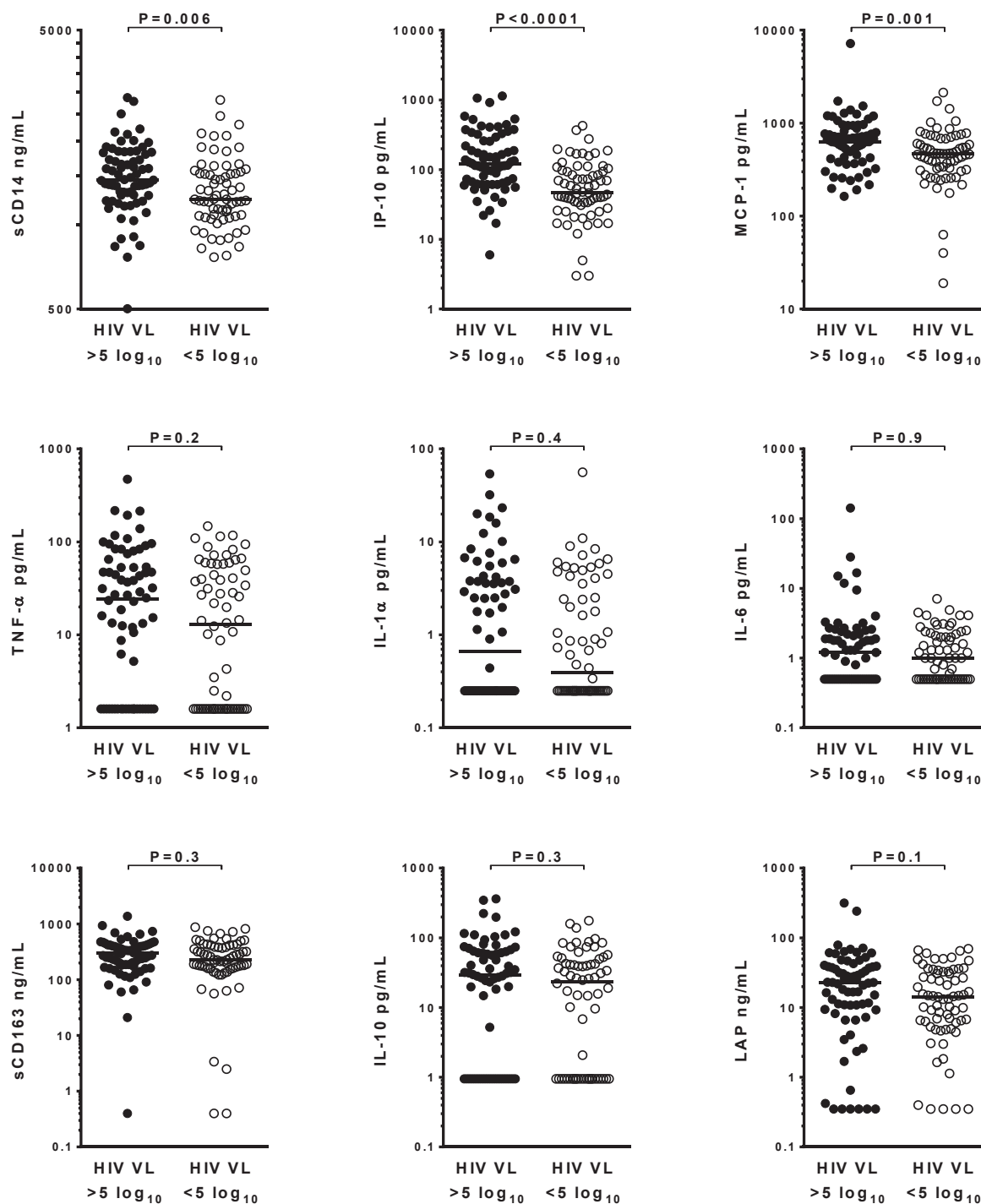
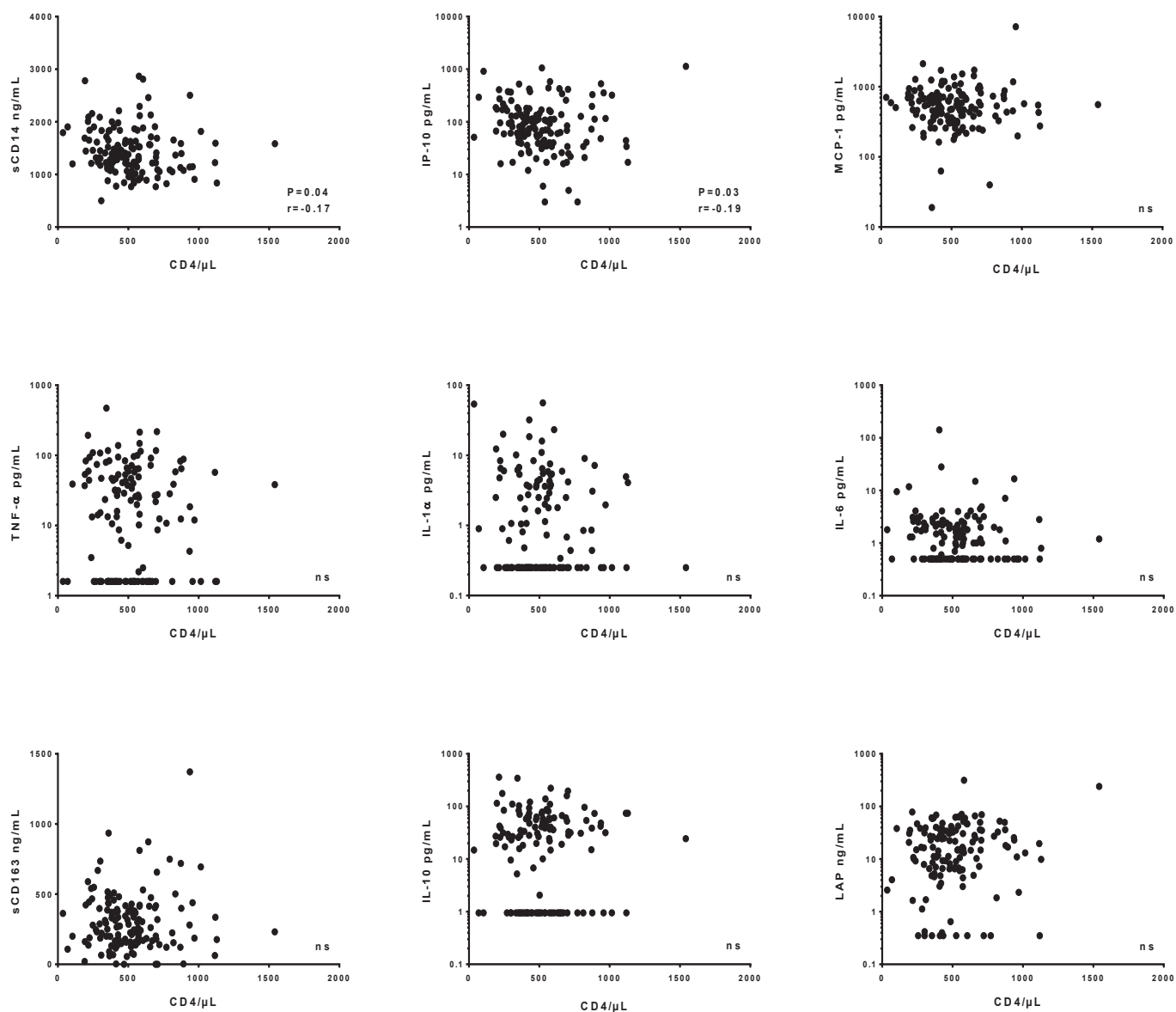
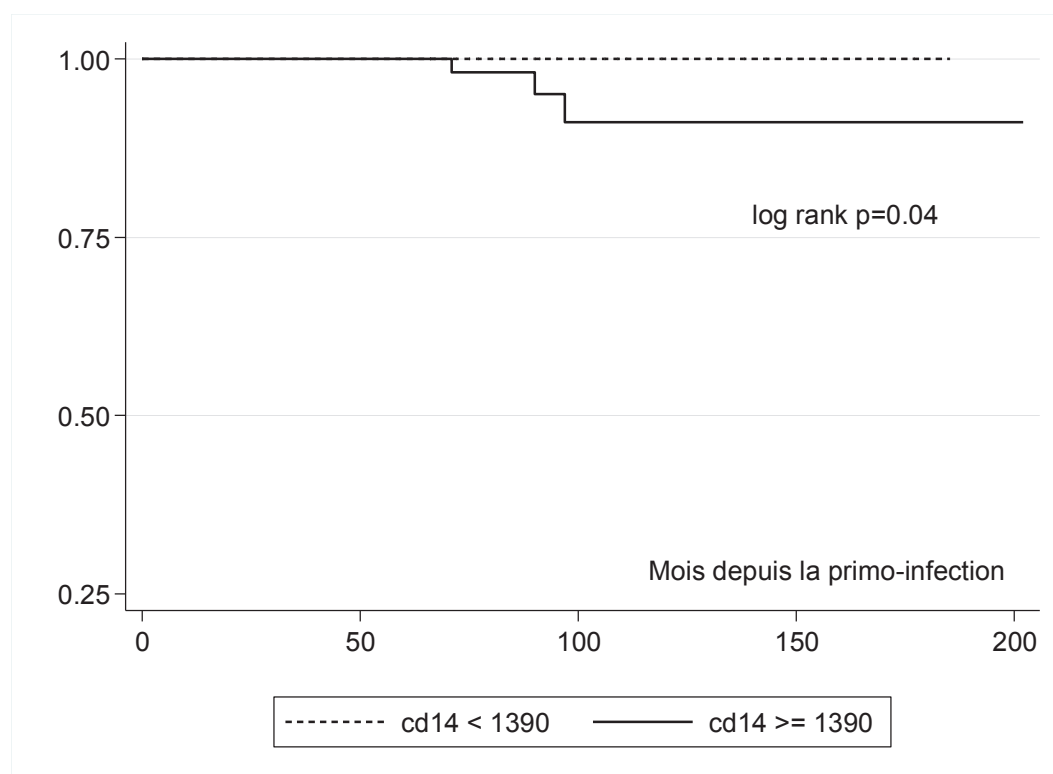


Figure 11. Corrélation entre les biomarqueurs d'inflammation et la mesure du taux de CD4 au moment de la primo-infection VIH (N=138)



Parmi les 138 patients, trois patients sont décédés au cours du suivi. Ils appartenaient au groupe avec des niveaux de sCD14 élevés ($\geq 1\,390$ ng / ml correspondant à la médiane de sCD14 pour les 138), alors qu'aucun décès est survenu dans le groupe avec sCD14 inférieur. Le test du log rank de la comparaison des courbes de survie était significative $p = 0,04$ **Figure 12.**

Figure 12. Courbes estimées par la méthode de Kaplan-Meier du temps jusqu'au décès selon le niveau de sCD14 en primo-infection, (N=138)



Ces trois patients étaient des hommes, âgés de 36, 79 et 71 années au moment de la PIV, avec un suivi de 90, 71 et 97 mois, respectivement. Ils avaient tous les 3 initiés le traitement ARV depuis la primo-infection, et avaient des charges virales VIH indétectables au cours du suivi. Seul le plus jeune des trois était fumeur actif. Ils sont tous morts d'une maladie cardiovasculaire (2 d'infarctus du myocarde et 1 de probable infarctus chez un porteur de triple pontage coronarien). Ces patients avaient des niveaux d'IP10, de sCD14 et d'IL-6 en

PIV au-dessus de la médiane, mais dans l'analyse de survie seuls les niveaux élevés de sCD14 ont été retrouvés associés de manière significative au décès. Nous ne pouvions pas ajuster dans cette analyse sur le taux de CD4 et la charge virale VIH à l'inclusion puisque aucun décès n'est survenu dans le groupe avec des niveaux de sCD14 inférieurs. Les sujets ayant des niveaux de sCD14 supérieur à la médiane ne différaient pas selon leurs nombre de CD4 /mm³ à l'inclusion (p=0.1), mais les patients avec du groupe sCD14 élevé avaient une charge virale VIH également élevé (p =0.01). Cependant la charge virale VIH en PIV dichotomisée (≥ 5 log versus < 5 log) n'était pas associée au décès (log rank p=0.8). De plus, les sujets avec des niveaux plus élevés de sCD14 étaient plus jeunes que les autres (médiane de 34 et 38 ans, respectivement, p = 0.05).

L'évolution spontanée des CD4 chez les sujets non traités (n=68) a été explorée selon les biomarqueurs d'inflammation/activation mesuré en PIV. Seule le sCD14, dichotomisé selon la médiane (1258 ng/ml) a été retrouvé associé au déclin spontané du nombre de CD4. Les caractéristiques des patients en PIV selon le taux de sCD14 sont détaillées dans le **Tableau 10**. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes en dehors de l'âge.

Tableau 10. Caractéristiques des patients en primo-infection VIH selon le taux de CD14 soluble (Dichotomisé selon la médiane) (N=68)

	sCD14 élevé >1258 ng/ml N=34	sCD14 bas ≤1258 ng/ml N=34	p value
Sexe, % (n)			
Masculin	88 (30)	75 (25)	0.1
Age à l'inclusion			
Médiane (IQR), années	34 (30-40)	38 (34-46)	0.05
Temps entre PIV et l'initiation du traitement			
Médian (IQR), mois	26 (20-35)	31 (19-54)	0.3
Mode de contamination, % (n)			0.2
Homme homosexuel	56 (18)	76 (26)	
Homme hétérosexuel	16 (5)	12 (4)	
Femme	28 (9)	12 (4)	
Origine, % (n)			
France	94 (32)	91 (31)	0.6
Afrique sub-saharienne & autres	6 (2)	9 (3)	
Fumeur actif, % (n)	32 (10)	42 (14)	0.4
CD4 cellules/mm³ au moment de la PIV			
Médiane (IQR) cellules/mm ³	521 (420-659)	563 (490-772)	0.1
Charge virale VIH au moment de la PIV			
Médiane (IQR) log ₁₀ C/ml	4.9 (4.0-5.5)	4.5 (3.6-5.1)	0.1

La dynamique des CD4, modélisée en fonction du niveau de sCD14 (dichotomisé selon la médiane) est illustrée par la **Figure 12**. La rupture de pente choisie selon le critère d'Akaiké était à 18 mois. Ainsi, pendant les 18 premiers mois, les patients avec $sCD14 > 1258\text{ng / ml}$ à la PIV avaient une décroissance nettement plus rapide que le groupe $sCD14 \leq 1258\text{ng / ml}$ à la PIV ($p = 0,001$) (**Tableau 11**). Après 18 mois, le taux de décroissance des CD4 était similaire, conduisant au maintien d'une différence entre les 2 groupes. Par exemple, le modèle prédit qu'un patient qui avait un niveau de $sCD14 > 1258\text{ng / ml}$ à la PIV en partant de 500 CD4/mm^3 perdrait en moyenne 169 CD4 au cours des 18 premiers mois de suivi sans traitement ARV, alors qu'un patient avec un niveau de $sCD14 \leq 1258\text{ng / ml}$ perdrait 95 cellules CD4 / mm^3 en moyenne pour la même période. Ces résultats n'étaient pas modifiés après ajustement sur l'âge, la charge virale VIH et le taux de CD4 au moment de la PIV. Aucune différence dans la diminution spontanée de CD4 n'a été observée en fonction du niveau médian au moment de la PIV des autres biomarqueurs : IP-10, MCP-1, le $\text{TNF-}\alpha$, IL- 1α , IL-6, sCD163, IL-10 et LAP, ni en fonction de la charge virale VIH mesurée en PIV dichotomisée ($\geq 5\text{ log}$ versus $< 5\text{ log}$) ($p=0.3$)

Figure 13. Evolution moyen du taux de CD4 (en échelle racine carrée) chez les patients non traités selon le niveau de sCD14 au moment de la primo-infection (\leq ou $>$ médiane =1258 ng/ml)(N=68)

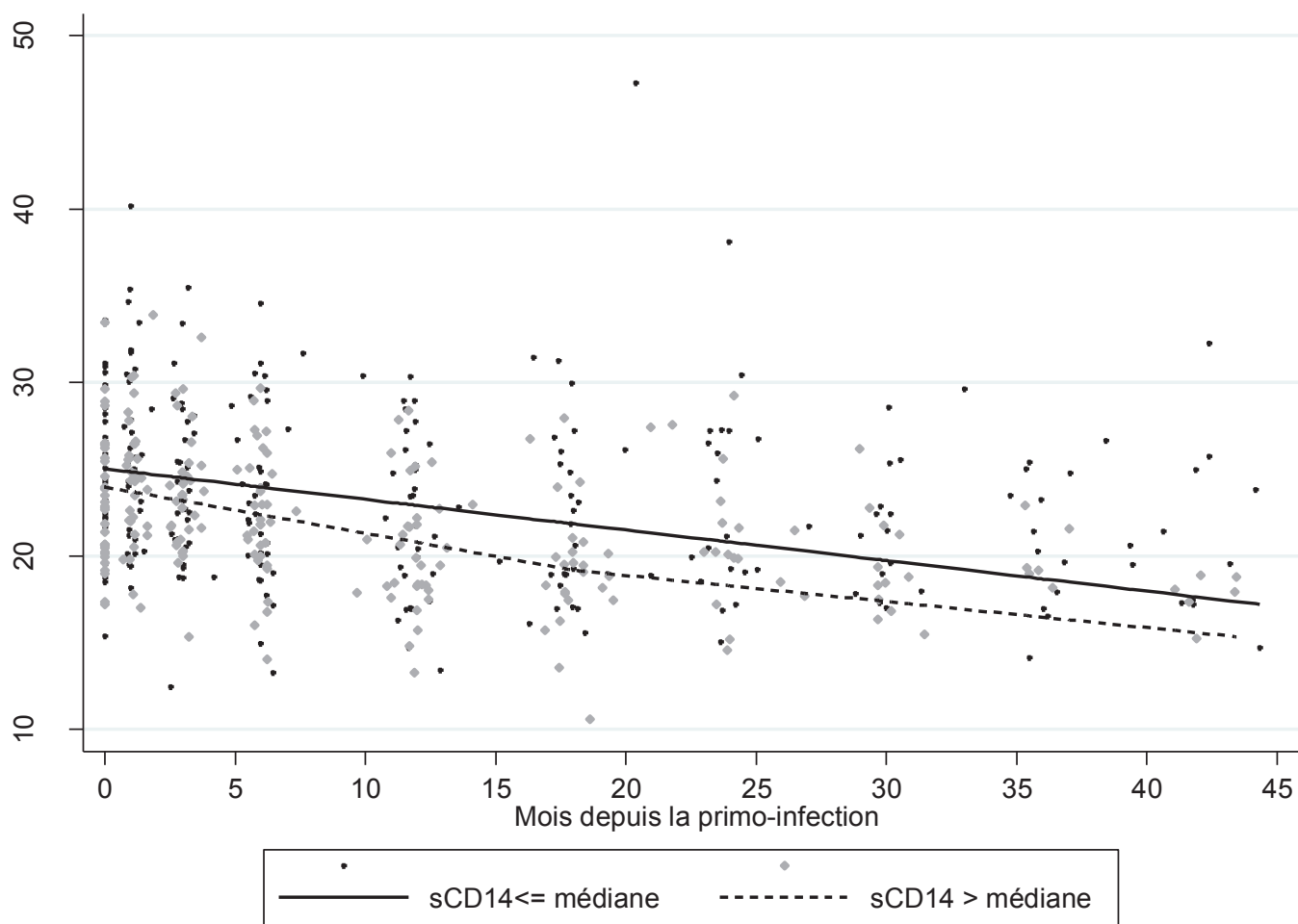


Tableau 11. Estimation de l'évolution moyenne du taux de CD4 (en échelle racine carrée) chez les patient non traités selon le niveau de sCD14 au moment de la primo-infection (\leq ou $>$ médiane =1258 ng/ml) à partir de modèles linéaires à effets mixtes avec rupture de pente à 18 mois dans le groupe avec sCD14 $>$ médiane et sans rupture de pente dans l'autre groupe (N=68)

Paramètres	Estimate	SE	P value	Adjuste ^b	SE	P value
Intercept $\sqrt{\text{CD4}}$/mois dans le groupe sCD14\leq médian (ref)	25.03	0.69	<0.0001			
sCD14 $>$ médian vs sCD14 \leq médian (ref) ^a	-1.05	0.98	0.3 ^c	-0.04	0.06	0.5
Pente 1 (0-18mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/mois dans le groupe sCD14\leq médian (ref)	-0.17	0.03	<0.001			
sCD14 $>$ médian versus sCD14 \leq médian (référence) ^a	-0.24	0.07	0.001	-0.23	0.07	0.001
Pente 2 ($>$18mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/mois dans le groupe sCD14\leq médian(ref)	-0.17	0.03	<0.0001			
sCD14 $>$ médian versus sCD14 \leq médian (référence) ^a	0.03	0.06	0.5	..0.03	0.06	0.5

^a Différence de pente entre sCD14 $>$ médian versus sCD14 \leq médian (référence)

^b Ajusté pour âge, charge virale VIH (≥ 5 log versus < 5) et nombre de CD4 au moment du diagnostic de la primo-infection.

^c p-value =0.3 de la comparaison entre l'Intercept du groupe sCD14 \leq médian et l'intercept du groupe avec sCD14 $>$ médiane

VII. 5. Discussion

Dans cette étude, nous avons exploré les niveaux des cytokines inflammatoires (IL-1 α , IL-6 et TNF), des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF précurseur de LAP), des chimiokines (IP-10, MCP-1) et l'activation des monocytes macrophages (sCD14, sCD163) au moment de la primo-infection VIH. Le niveau élevé de sCD14 était associé à la progression de la maladie VIH en terme de mortalité et chez les patients non traités à une décroissance des CD4 plus rapide dans les 18 premiers mois suivant la PIV, conduisant à une différence de niveau de CD4 persistante. Cette décroissance des CD4 persistait après prise en compte des caractéristiques des patients à la PIV (nombre de CD4 et charge virale).

La charge virale VIH en PIV dichotomisée (≥ 5 log versus < 5 log) n'était pas associée au décès et les sujets avec un niveau de sCD14 élevé étaient plus jeunes. Cependant, l'association entre le niveau de sCD14 et la mortalité retrouvée dans notre étude doit être interprétée avec précaution car elle est basée sur 3 décès. L'activation monocytaire et l'inflammation augment avec l'âge et compte tenu l'âge à l'inclusion de 2 des 3 patients qui ont décédés, l'âge peut également jouer un rôle dans cette association.

Les conséquences du taux élevé de sCD14 ont déjà été discutées dans l'infection chronique VIH. Dans l'étude SMART, le sCD14s a été associé à la mortalité toutes causes chez les patients infectés par le VIH (129). La translocation accrue des produits microbiens gastro-intestinaux contribue directement à l'activation immunitaire systémique et à la déplétion des CD4, et peut finalement déterminer le taux de progression de la maladie vers le stade sida (120, 151). Cependant, la translocation microbienne peut ne pas être la cause principale d'augmentation du sCD14 surtout en PIV comme décrit par Chevalier *et al.* Dans cette étude ils ont également retrouvé que IL-RA et le sCD14 au moment de la PIV étaient associés avec le « T cell activation set-point ».

Un niveau élevé de sCD14 pourrait également conduire à une augmentation de l'expression du CD38 sur les lymphocytes T CD4 ou CD8, qui est impliqué dans le déclin des CD4 et la mortalité (19, 160).

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence le rôle prédictif de IP10 dans la décroissance spontanée des CD4 comme précédemment décrit par Liovat AS *et al* (29). Toutefois, dans l'étude de Liovat AS *et al*, la durée de suivi était de 6 mois, le nombre de mesures de CD4 était très inférieur à celui de notre étude, et le critère de jugement était défini de façon catégorielle. Les résultats et les conclusions de la littérature ne sont pas toujours

similaires. Dans la cohorte de Roberts *et al.* , utilisant une analyse de survie avec le modèle de Cox, l'association entre le niveau d'IP-10 et le déclin des CD4 sous le seuil de 350/mm³ n'étaient pas retrouvés (24). L'utilisation des modèles mixtes permet de prendre en compte les corrélations entre les mesures chez le même sujet mais aussi d'utiliser l'ensemble de l'information (toutes les mesures de CD4), assurant une meilleure puissance que dans le cas d'un outcome binaire selon un seuil pré choisit de CD4 comme par exemple la chute des CD4 sous 350 cellules/mm³.

L'infection VIH au stade chronique est associée à un risque plus élevé d'insuffisance coronaire par rapport à la population générale (131, 132) qui persiste après ajustement sur les facteurs de risque classiques (133, 134). Le sCD14 a déjà été identifié comme étant associé avec la présence de calcifications au niveau des coronaires chez les patients VIH qui pourraient être le mécanisme sous-jacent à l'origine de la maladie coronaire (135). Dans une autre étude, une augmentation de l'inflammation artérielle identifiée par imagerie par émission de positrons-FDG a été également associée à une augmentation des marqueurs circulants de l'activation des macrophages, mais les niveaux sCD14 n'ont pas été mesurés (137). Il est important de souligner que le niveau élevé de sCD14 a également été associé à la mortalité dans d'autres situations cliniques, par exemple chez les patients hémodialysés non infectés par le VIH (161, 162).

En conclusion, cette étude est la première à explorer le rôle du sCD14 au moment de la PIV sur la progression ultérieure de la maladie. Nous avons identifié un nouveau marqueur potentiel de progression de la maladie et de risque de décès par maladie coronarienne. Ces résultats, s'ils sont confirmés dans des études d'effectif plus importantes, devraient aider à cibler les patients à haut risque de progression de la maladie.

Conclusion et perspectives

Ce travail de recherche aura permis d'aborder la prise en charge du VIH au stade de la primo-infection sous différents angles. Nous avons étudié l'impact d'un traitement ARV transitoire en PIV sur la réponse immuno - virologique lors de la reprise du traitement. Après un état des lieux des mécanismes complexes d'activation / inflammation du système immunitaire en PIV, nous avons tenté d'aller plus loin dans l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs de l'évolution ultérieure de la maladie. Ce travail a également permis de se pencher sur une problématique d'application des recommandations par les cliniciens qui n'est pas exclusivement associée au domaine du VIH.

Comme nous l'avons montré, l'interruption du traitement transitoire initié en PIV n'a qu'un impact clinique modeste sur la restauration des CD4 après reprise du traitement ARV, ce qui est un résultat encourageant dans le cadre actuel des essais thérapeutiques qui tentent d'induire un statut de contrôleur post traitement. En attendant les résultats de ces études, nos résultats confirment qu'une fois débuté, le traitement ARV ne doit pas être interrompu. La recherche de nouveaux biomarqueurs permettant d'identifier les contrôleurs post traitement dès la PIV pourrait être un futur défi.

Dans cette thèse, nous n'avons pas répondu à la question « Pourquoi le fait d'avoir reçu un traitement transitoire en primo-infection est associé à une moins bonne restauration immunitaire lors de la reprise du traitement ARV en comparaison avec un traitement initié pour la première fois en phase chronique de l'infection VIH ? » Les conséquences néfastes de l'arrêt du traitement ARV initié en phase chronique ont été expliquées en termes d'augmentation des marqueurs d'inflammation, de coagulation (23) et d'activation immunitaire, coïncidant avec le rebond viral après l'interruption du traitement ARV. Un phénomène d'inflammation / activation similaire pourrait également expliquer les résultats

obtenus ici après une interruption transitoire du traitement ARV initié en PIV. En perspective de cette thèse et pour répondre à cette question, une étude devrait être réalisée afin de comparer les niveaux d'activation/ inflammation entre les sujets ayant repris un traitement ARV après traitement transitoire en primo infection et ceux qui initient un premier traitement en phase chronique. Idéalement, en dehors des mesures répétées des CD4 depuis la primo infection il faudrait mesurer les marqueurs d'inflammation / activation à différents points du suivi : au moment de la primo-infection, sous traitement pour les traités transitoirement et au même moment chez les non traités puis au moment de l'interruption et après, sous reprise du traitement ARV.

Les dernières recommandations d'initiation du traitement ARV datant de 2013 préconisent un traitement universel. La possibilité de traiter chaque personne atteinte par le VIH, quel que soit le stade de l'infection, est un défi. Financièrement d'une part car, l'OMS a fixé un objectif d'attendre 80% de couverture du traitement ARV d'ici 2015, ce qui est un coût considérable en particulier dans les pays du sud. D'autre part, même si les recommandations ont pour but d'améliorer la qualité des soins en intégrant dans la pratique quotidienne les progrès issus de la recherche clinique, leur application, comme nous l'avons vu, n'est pas toujours optimale. Il sera particulièrement intéressant d'étudier comment vont être implémentées les recommandations de traitement universel, quel sera le niveau du taux d'adhésion des cliniciens à ces recommandations, ainsi que leur acceptation par les patients.

L'évolution des connaissances amène aujourd'hui vers un nouveau type de prévention qui combine des méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et le traitement antirétroviral lui-même comme moyen de prévention des transmissions secondaires: le « Treatment as Prevention », TasP. L'idée du TasP est qu'une personne sous

ARV qui a une charge virale indétectable ne transmet pas ou peu le virus. Cependant, dans l'avenir, le succès du TasP dépendra aussi du respect des recommandations de mise sous traitement ARV et de l'étendue de leurs applications.

On sait aujourd'hui que 19 % des patients séropositifs ignorent leur statut sérologique (163). L'arrivée récente du dépistage rapide fiable devrait favoriser l'utilisation des tests de dépistage et, on l'espère, une initiation plus précoce du traitement chez les patients difficiles à atteindre. Si suffisamment de gens prennent le traitement, on pourrait observer théoriquement une diminution franche de l'épidémie (164).

Nous sommes rentrés dans une nouvelle ère de « test and treat ». Quels seront demain les problèmes des patients atteints par le VIH? Dans les pays industrialisés la demande de soin s'oriente de plus en plus vers une prise en charge personnalisée et la Prep (prophylaxie preexposition) par exemple s'inscrit également dans cette démarche. Ainsi l'avenir, dans ces pays où l'infection par le VIH est une pathologie chronique, n'est-il pas dans le développement de traitements personnalisés et des recommandations qui en découlent?

L'individualisation de la prise en charge pourra cibler les patients présentant un « phénotype » inflammatoire spécifique en amont de l'initiation thérapeutique au stade de la primo-infection. Le niveau des marqueurs d'inflammation et d'activation immunologique diminue généralement lorsque la charge virale est contrôlée sous traitement, mais certains marqueurs restent plus élevés que ceux observés chez des personnes non infectées, témoignant d'un niveau d'« activation résiduelle », y compris après plusieurs années de traitement (137). Comme déjà mentionné, l'addition de différents agents antirétroviraux et immuno-modulateurs pour tenter de diminuer la réplication virale résiduelle et/ou l'activation semble insuffisante avec les stratégies testées jusqu'à maintenant (raltegravir, maraviroc, statines).

(138-142). En attendant un vaccin, de nouvelles cibles thérapeutiques sont envisageables avec le développement des traitements d'anti-activation ou anti-inflammatoires spécifiques. Par exemple comme les anti-CD20 initialement utilisé dans un domaine plus restreint puis élargie vers les pathologies auto-immunes. Ces nouveaux traitements pourraient devenir des compléments thérapeutiques chez les sujets traités par ARV en phase chronique de la maladie. L'identification des nouveaux biomarqueurs dès le stade de la primo-infection pourra orienter et cibler la prise en charge individuelle.

En conclusion, bien que des progrès considérables aient été réalisés dans la prise en charge du VIH, d'autres études sont nécessaires pour optimiser et adapter le traitement au profil du patient dès les premiers stades de l'infection VIH.

Références bibliographiques

1. UNAIDS. The Gap Report 2014. Available from: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/name_97466_fr.asp.
2. WHO. World health statistics 2013 Global Report. 2013.
3. UNAIDS. Global report 2010. Geneva 2010. Available from: http://www.unaids.org/globalreport/document/20101123_GlobalReport_full_en.pdf.
4. ECDC. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. Stockholm 2013. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=971.
5. Caro-Murillo AM, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczar D, Rubio R, et al. [Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS): rationale, organization and initial results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(1):23-31.
6. Romero A, Gonzalez V, Esteve A, Martro E, Matas L, Tural C, et al. Identification of recent HIV-1 infection among newly diagnosed cases in Catalonia, Spain (2006-08). *Eur J Public Health*. 2012;22(6):802-8.
7. Lievre L, Deveau C, Gerbe J, Enel P, Tran L, De Castro N, et al. Yearly number of patients diagnosed with primary HIV-1 infection in France estimated by a capture-recapture approach. *AIDS*. 2006;20(18):2392-5.
8. INVS. Données épidémiologiques sur l'infection à VIH et les IST, 1er décembre 2014 2014. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites>.
9. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R, et al. Découvertes de séropositivité VIH et sida – France , 2003-2012. *BEH*. 2014;9-10:154-62.
10. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(10):682-7.
11. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003;17(13):1871-9.
12. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1943-54.
13. Palmer S, Wiegand AP, Maldarelli F, Bazmi H, Mican JM, Polis M, et al. New real-time reverse transcriptase-initiated PCR assay with single-copy sensitivity for human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4531-6.
14. Damond F, Avettand-Fenoel V, Collin G, Roquebert B, Plantier JC, Ganon A, et al. Evaluation of an upgraded version of the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1 test for HIV-1 load quantification. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1413-6.
15. Mehndru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):761-70.
16. Chun TW, Justement JS, Moir S, Hallahan CW, Maenza J, Mullins JI, et al. Decay of the HIV reservoir in patients receiving antiretroviral therapy for extended periods: implications for eradication of virus. *J Infect Dis*. 2007;195(12):1762-4.
17. Eriksson S, Graf EH, Dahl V, Strain MC, Yukl SA, Lysenko ES, et al. Comparative analysis of measures of viral reservoirs in HIV-1 eradication studies. *PLoS Pathog*. 2013;9(2):e1003174.
18. Lindback S, Karlsson AC, Mittler J, Blaxhult A, Carlsson M, Briheim G, et al. Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Karolinska Institutet Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000;14(15):2283-91.

19. Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascon R, Narvaez AB, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. 2004;104(4):942-7.
20. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009;83(8):3719-33.
21. Mehandru S, Dandekar S. Role of the gastrointestinal tract in establishing infection in primates and humans. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(1):22-7.
22. Keele BF, Tazi L, Gartner S, Liu Y, Burgon TB, Estes JD, et al. Characterization of the follicular dendritic cell reservoir of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 2008;82(11):5548-61.
23. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5(10):e203.
24. Roberts L, Passmore JA, Williamson C, Little F, Bebell LM, Mlisana K, et al. Plasma cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *AIDS*. 2010;24(6):819-31.
25. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*. 2009;200(6):973-83.
26. Gordon SN, Klatt NR, Bosinger SE, Brenchley JM, Milush JM, Engram JC, et al. Severe depletion of mucosal CD4+ T cells in AIDS-free simian immunodeficiency virus-infected sooty mangabeys. *J Immunol*. 2007;179(5):3026-34.
27. Gay C, Dibben O, Anderson JA, Stacey A, Mayo AJ, Norris PJ, et al. Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2011;6(5):e19617.
28. Cellera C, Harari A, Stauss H, Yerly S, Geretti AM, Carroll A, et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One*. 2011;6(4):e18164.
29. Liovat AS, Rey-Cuille MA, Lecuroux C, Jacquelin B, Girault I, Petitjean G, et al. Acute plasma biomarkers of T cell activation set-point levels and of disease progression in HIV-1 infection. *PLoS One*. 2012;7(10):e46143.
30. Hogan CM, Degrudda V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012;205(1):87-96.
31. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013;368(3):207-17.
32. Volberding P, Demeter L, Bosch RJ, Aga E, Pettinelli C, Hirsch M, et al. Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection: a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment. *AIDS*. 2009;23(15):1987-95.
33. Goujard C, Emilie D, Roussillon C, Godot V, Rouzioux C, Venet A, et al. Continuous versus intermittent treatment strategies during primary HIV-1 infection: the randomized ANRS INTERPRIM Trial. *AIDS*. 2012;26(15):1895-905.
34. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1403-9.
35. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921-9.
36. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ*. 1997;315(7117):1194-9.

37. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60.
38. Krastinova E, Seng R, Yeni P, Viard JP, Vittecoq D, Lascoux-Combe C, et al. Is clinical practice concordant with the changes in guidelines for antiretroviral therapy initiation during primary and chronic HIV-1 infection? The ANRS PRIMO and COPANA cohorts. *PLoS One*. 2013;8(8):e71473.
39. Bell SK, Little SJ, Rosenberg ES. Clinical management of acute HIV infection: best practice remains unknown. *J Infect Dis*. 2010;202 Suppl 2:S278-88.
40. D'Souza MP, Axten KL, Hecht FM, Altfeld M. Acute HIV-1 infection: what's new? Where are we going? *J Infect Dis*. 2010;202 Suppl 2:S267-9.
41. Lacabaratz-Porret C, Urrutia A, Doisne JM, Goujard C, Deveau C, Dalod M, et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*. 2003;187(5):748-57.
42. McNeil AC, Shupert WL, Iyasere CA, Hallahan CW, Mican JA, Davey RT, Jr., et al. High-level HIV-1 viremia suppresses viral antigen-specific CD4(+) T cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13878-83.
43. Lichterfeld M, Kaufmann DE, Yu XG, Mui SK, Addo MM, Johnston MN, et al. Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *J Exp Med*. 2004;200(6):701-12.
44. Lecuroux C, Girault I, Boutboul F, Urrutia A, Goujard C, Meyer L, et al. Antiretroviral therapy initiation during primary HIV infection enhances both CD127 expression and the proliferative capacity of HIV-specific CD8+ T cells. *AIDS*. 2009;23(13):1649-58.
45. Lecuroux C, Girault I, Urrutia A, Doisne JM, Deveau C, Goujard C, et al. Identification of a particular HIV-specific CD8+ T-cell subset with a CD27+ CD45RO-/RA+ phenotype and memory characteristics after initiation of HAART during acute primary HIV infection. *Blood*. 2009;113(14):3209-17.
46. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283-96.
47. Desquilbet L, Goujard C, Rouzioux C, Sinet M, Deveau C, Chaix ML, et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point? *AIDS*. 2004;18(18):2361-9.
48. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Rouzioux C, Deveau C, et al. Rapid CD4+ cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO and SEROCO cohorts). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49(3):251-8.
49. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *JAMA*. 1996;276(2):146-54.
50. Delfraissy JF, editor. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris: Edition Flammarion; 2002.
51. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2002;288(2):222-35.
52. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2006;296(7):827-43.
53. Yeni PG. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts* 2006:[1-368 pp.].
54. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1133-44.
55. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257-65.

56. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300(5):555-70.
57. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts 2008.
58. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts 2010 September 15. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf.
59. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304(3):321-33.
60. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009;373(9672):1352-63.
61. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007;21(9):1185-97.
62. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815-26.
63. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):509-15.
64. Sabin CA, Cooper DA, Collins S, Schechter M. Rating evidence in treatment guidelines: a case example of when to initiate combination antiretroviral therapy (cART) in HIV-positive asymptomatic persons. *AIDS*. 2013;27(12):1839-46.
65. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (2012) Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
66. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach 2010 revision:[1-156 pp.]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html/>.
67. European AIDS Clinical Society Guidelines (2011). Available from: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf.
68. Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med*. 2012;13(1):1-44.
69. Troude P, Chaix ML, Tran L, Deveau C, Seng R, Delfraissy JF, et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS*. 2009;23(10):1261-7.
70. Rachas A, Warszawski J, le Chenadec J, Legeai C, Teglas JP, Goujard C, et al. Does Pregnancy Affect the Early Response to cART? *AIDS*. 2012.
71. Wirtzfeld DA, Mikula L, Gryfe R, Ravani P, Dicks EL, Parfrey P, et al. Concordance with clinical practice guidelines for adjuvant chemotherapy in patients with stage I-III colon cancer: experience in 2 Canadian provinces. *Can J Surg*. 2009;52(2):92-7.
72. Leung DY, Hallani H, Lo ST, Hopkins AP, Juergens CP. How compliant are we with guidelines for coronary angiography in clinical practice? *Intern Med J*. 2007;37(10):699-704.
73. Fervers B, Carretier J, Bataillard A. Clinical practice guidelines. *J Visc Surg*. 2010;147(6):e341-9.
74. Cabana MD, Rushton JL, Rush AJ. Implementing practice guidelines for depression: applying a new framework to an old problem. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(1):35-42.
75. Cabana MD, Davis MM. Improving physician adherence to cholesterol management guidelines. *Manag Care*. 2002;11(10 Suppl):18-22.

76. Gnani R, Picariello R, la Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1986-92.
77. Robert J RC, Poutignat N, Fagot-Campagna A, Weill A, Rudnichi A, Thammavong N, Fontbonne A, Detournay B. Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. *Bull Epidemiol Hebd* 2009(42-43):455-60.
78. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-45.
79. Final Report European Core Indicators in Diabetes Project (2008). Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005.
80. Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, Gunthard HF, Bernasconi E, Battegay M, et al. A comparison of initial antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study and the recommendations of the International AIDS Society-USA. *PLoS One*. 2011;6(12):e27903.
81. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-65.
82. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(3):599-606.
83. Preau M, Protopopescu C, Raffi F, Rey D, Chene G, Marcellin F, et al. Satisfaction with care in HIV-infected patients treated with long-term follow-up antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. *AIDS Care*. 2012;24(4):434-43.
84. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9327):119-29.
85. Backlund L, Skaner Y, Montgomery H, Bring J, Strender LE. The role of guidelines and the patient's life-style in GPs' management of hypercholesterolaemia. *BMC Fam Pract*. 2004;5:3.
86. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-30.
87. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
88. DHHS. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2013. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
89. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts 2013. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf.
90. EACS. European AIDS Clinical Society guidelines: European AIDS Clinical Society (EACS; 2013. Available from: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
91. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med*. 2014;15 Suppl 1:1-85.
92. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergaeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*. 2012;7(3):e33948.
93. Taiwo B, Matining RM, Zheng L, Lederman MM, Rinaldo CR, Kim PS, et al. Associations of T cell activation and inflammatory biomarkers with virological response to darunavir/ritonavir plus raltegravir therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1857-61.
94. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(5):1169-78.
95. Grijsen ML, Wit FW, Jurriaans S, Kroon FP, Schippers EF, Koopmans P, et al. Temporary Treatment during Primary HIV Infection Does Not Affect Virologic Response to Subsequent Long-Term Treatment. *PLoS One*. 2014;9(4):e89639.

96. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lecuroux C, Deveau C, Chaix ML, et al. HIV-1 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther.* 2012;17(6):1001-9.
97. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, et al. Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch Intern Med.* 2012;172(16):1252-5.
98. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog.* 2013;9(3):e1003211.
99. Chaix ML, Seng R, Frange P, Tran L, Avettand-Fenoel V, Ghosn J, et al. Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):880-7.
100. Levy Y, Thiebaut R, Gougeon ML, Molina JM, Weiss L, Girard PM, et al. Effect of intermittent interleukin-2 therapy on CD4+ T-cell counts following antiretroviral cessation in patients with HIV. *AIDS.* 2012;26(6):711-20.
101. Goujard C, Marcellin F, Hendel-Chavez H, Burgard M, Meiffredy V, Venet A, et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 Randomized Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(9):1105-13.
102. Claassen CW, Diener-West M, Mehta SH, Thomas DL, Kirk GD. Discordance between CD4+ T-lymphocyte counts and percentages in HIV-infected persons with liver fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1806-13.
103. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(5):280-7.
104. Touloumi G, Pantazis N, Stirnadel HA, Walker AS, Boufassa F, Vanhems P, et al. Rates and determinants of virologic and immunological response to HAART resumption after treatment interruption in HIV-1 clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49(5):492-8.
105. Mussini C, Cossarizza A, Sabin C, Babiker A, De Luca A, Bucher HC, et al. Decline of CD4(+) T-cell count before start of therapy and immunological response to treatment in antiretroviral-naïve individuals. *AIDS.* 2011;25(8):1041-9.
106. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet.* 2007;370(9585):407-13.
107. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet.* 2004;364(9428):51-62.
108. Lifson AR, Krantz EM, Eberly LE, Dolan MJ, Marconi VC, Weintrob AC, et al. Long-term CD4+ lymphocyte response following HAART initiation in a U.S. Military prospective cohort. *AIDS Res Ther.* 2011;8(1):2.
109. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, Roos MT, de Wolf F, Hill A, et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *Nat Med.* 1998;4(2):208-14.
110. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2283-96.
111. Mussini C, Touloumi G, Bakoyannis G, Sabin C, Castagna A, Sighinolfi L, et al. Magnitude and determinants of CD4 recovery after HAART resumption after 1 cycle of treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(5):588-94.
112. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009;361(23):2230-40.
113. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(3):218-30.

114. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak M, Jr., Chun TW, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1828-35.
115. Seng R, Goujard C, Krastinova E, Mialhes P, Orr S, Molina JM, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4 cells and the CD4:CD8 ratio among patients on cART, ANRS PRIMO Cohort. *AIDS*. 2014.
116. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200(6):749-59.
117. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature*. 2005;434(7037):1093-7.
118. Veazey RS, Marx PA, Lackner AA. Vaginal CD4+ T cells express high levels of CCR5 and are rapidly depleted in simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2003;187(5):769-76.
119. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, et al. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science*. 1998;280(5362):427-31.
120. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12(12):1365-71.
121. Brenchley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol*. 2006;7(3):235-9.
122. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis*. 2009;199(8):1177-85.
123. Weiss L, Donkova-Petrini V, Caccavelli L, Balbo M, Carbonneil C, Levy Y. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood*. 2004;104(10):3249-56.
124. Simonetta F, Lecuroux C, Girault I, Goujard C, Sinet M, Lambotte O, et al. Early and long-lasting alteration of effector CD45RA(-)Foxp3(high) regulatory T-cell homeostasis during HIV infection. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1510-9.
125. Papagno L, Spina CA, Marchant A, Salio M, Rufer N, Little S, et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol*. 2004;2(2):E20.
126. Pandrea IV, Gautam R, Ribeiro RM, Brenchley JM, Butler IF, Pattison M, et al. Acute loss of intestinal CD4+ T cells is not predictive of simian immunodeficiency virus virulence. *J Immunol*. 2007;179(5):3035-46.
127. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2244-9.
128. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Munoz A, Palella FJ, Post W, Witt MD, et al. Subclinical coronary atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2008;22(13):1589-99.
129. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011;203(6):780-90.
130. Boulware DR, Hulsiek KH, Puroon CE, Rupert A, Baker JV, French MA, et al. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J Infect Dis*. 2011;203(11):1637-46.
131. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):511-23.
132. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-22.
133. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 3:S375-82.

134. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012;7(9):e44454.
135. Longenecker CT, Jiang Y, Orringer CE, Gilkeson RC, Debanne S, Funderburg NT, et al. Soluble CD14 is independently associated with coronary calcification and extent of subclinical vascular disease in treated HIV infection. *AIDS*. 2014;28(7):969-77.
136. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS*. 2009;23(8):929-39.
137. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*. 2012;308(4):379-86.
138. Paton NI, Goodall RL, Dunn DT, Franzen S, Collaco-Moraes Y, Gazzard BG, et al. Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(4):353-61.
139. Lichtenstein KA, Armon C, Nagabhushanam V, Efaw BJ, Frazer-Abel A, Hiserote ME, et al. A pilot study to assess inflammatory biomarker changes when raltegravir is added to a virologically suppressive HAART regimen in HIV-1-infected patients with limited immunological responses. *Antivir Ther*. 2012;17(7):1301-9.
140. Llibre JM, Buzon MJ, Massanella M, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study. *Antivir Ther*. 2012;17(2):355-64.
141. Romero-Sanchez MC, Machmach K, Gonzalez-Serna A, Genebat M, Pulido I, Garcia-Garcia M, et al. Effect of maraviroc on HIV disease progression-related biomarkers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5858-64.
142. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, Qin J, Rehm C, Metcalf J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis*. 2011;203(6):756-64.
143. Jiao Y, Zhang T, Wang R, Zhang H, Huang X, Yin J, et al. Plasma IP-10 is associated with rapid disease progression in early HIV-1 infection. *Viral immunology*. 2012;25(4):333-7.
144. Munoz A, Wang MC, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol*. 1989;130(3):530-9.
145. Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, Mackay W, Bosch RJ, Kitahata M, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA*. 2006;296(12):1498-506.
146. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C, et al. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med*. 1995;1(2):129-34.
147. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*. 2001;410(6831):974-9.
148. Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, Clagett B, Medvik K, Bonilla H, et al. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. *J Infect Dis*. 2011;204(8):1217-26.
149. Deeks SG, Walker BD. The immune response to AIDS virus infection: good, bad, or both? *J Clin Invest*. 2004;113(6):808-10.
150. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011;25(11):1385-94.
151. Gori A, Tincati C, Rizzardini G, Torti C, Quirino T, Haarman M, et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):757-8.
152. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:335-76.

153. Kitchens RL, Thompson PA. Modulatory effects of sCD14 and LBP on LPS-host cell interactions. *J Endotoxin Res.* 2005;11(4):225-9.
154. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with HIV is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000844.
155. Shikuma CM, Barbour JD, Ndhlovu LC, Keating SM, Norris PJ, Budoff M, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha levels predict the presence of coronary artery calcium in HIV-infected individuals independent of traditional cardiovascular risk factors. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30(2):142-6.
156. Cozzi-Lepri A, French MA, Baxter J, Okhuysen P, Plana M, Neuhaus J, et al. Resumption of HIV replication is associated with monocyte/macrophage derived cytokine and chemokine changes: results from a large international clinical trial. *AIDS.* 2011;25(9):1207-17.
157. Noel N, Boufassa F, Lecuroux C, Saez-Cirion A, Bourgeois C, Dunyach-Remy C, et al. Elevated IP10 levels are associated with immune activation and low CD4(+) T-cell counts in HIV controller patients. *AIDS.* 2014;28(4):467-76.
158. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, Swanson G, Siewe B, Forsyth C, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog.* 2014;10(2):e1003829.
159. Reiner AP, Lange EM, Jenny NS, Chaves PH, Ellis J, Li J, et al. Soluble CD14: genomewide association analysis and relationship to cardiovascular risk and mortality in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(1):158-64.
160. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1534-43.
161. Raj DS, Carrero JJ, Shah VO, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, et al. Soluble CD14 levels, interleukin 6, and mortality among prevalent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1072-80.
162. Raj DS, Shah VO, Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of soluble endotoxin receptor CD14 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1062-71.
163. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS.* 2014;28(12):1797-804.
164. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet.* 2009;373(9657):48-57.

ANNEXES

ANNEXE I

Is Clinical Practice Concordant with the Changes in Guidelines for Antiretroviral Therapy Initiation during Primary and Chronic HIV-1 Infection? The ANRS PRIMO and COPANA Cohorts

Evgenia Krastinova^{1,2*}, Remonie Seng^{1,3}, Patrick Yeni⁴, Jean-Paul Viard⁵, Daniel Vittecoq², Caroline Lascoux-Combe⁶, Erwan Fourn⁷, Golriz Pahlavan⁴, Jean François Delfraissy⁷, Cecile Goujard^{1,7}, Laurence Meyer^{1,3} for the ANRS PRIMO and COPANA Cohorts[†]

1 INSERM, U1018, Epidemiology of HIV and STI; University Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre, France, **2** Department of Infectious and Tropical Diseases, Bicêtre Hospital, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France, **3** Department of Public Health and Epidemiology, Bicêtre Hospital, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France, **4** Department of Infectious and Tropical Diseases, Bichat-Claude Bernard Hospital, AP-HP, Xavier Bichat Medical School, Paris, France, **5** Centre de Diagnostique et Thérapeutique, Hôtel-Dieu Hospital, AP-HP, Paris, France, **6** Department of Infectious and Tropical Disease, Saint-Louis Hospital, AP-HP, Paris, France, **7** Department of Internal Medicine, Bicêtre Hospital, AP-HP; University Paris-Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre, France

Abstract

Objective: Guidelines for initiating HIV treatment are regularly revised. We explored how physicians in France have applied these evolving guidelines for ART initiation over the last decade in two different situations: chronic (CHI) and primary HIV-1 infection (PHI), since specific recommendations for PHI are also provided in France.

Methods: Data came from the ANRS PRIMO (1267 patients enrolled during PHI in 1996–2010) and COPANA (800 subjects enrolled at HIV diagnosis in 2004–2008) cohorts. We defined as guidelines-inconsistent during PHI and CHI, patients meeting criteria for ART initiation and not treated in the following month and during the next 6 months, respectively.

Results: ART initiation during PHI dramatically decreased from 91% of patients in 1996–99 to 22% in 2007 and increased to 60% in 2010, following changes in recommendations. In 2007, however, after the CD4 count threshold was raised to 350 cells/mm³ in 2006, only 55% of the patients with CD4 ≤ 350 were treated and 66% in 2008. During CHI, ART was more frequently initiated in patients who met the criteria at entry (96%) than during follow-up: 83% when recommendation to treat was 200 and 73% when it was 350 cells/mm³. Independent risk factors for not being treated during CHI despite meeting the criteria were lower viral load, lower educational level, and poorer living conditions.

Conclusion: HIV ART initiation guidelines are largely followed by practitioners in France. What can still be improved, however, is time to treat when CD4 cell counts reach the threshold to treat. Risk factors for lack of timely treatment highlight the need to understand better how patients' living conditions and physicians' perceptions influence the decision to initiate treatment.

Citation: Krastinova E, Seng R, Yeni P, Viard J-P, Vittecoq D, et al. (2013) Is Clinical Practice Concordant with the Changes in Guidelines for Antiretroviral Therapy Initiation during Primary and Chronic HIV-1 Infection? The ANRS PRIMO and COPANA Cohorts. PLoS ONE 8(8): e71473. doi:10.1371/journal.pone.0071473

Editor: Julian W. Tang, Alberta Provincial Laboratory for Public Health/University of Alberta, Canada

Received: February 5, 2013; **Accepted:** June 29, 2013; **Published:** August 1, 2013

Copyright: © 2013 Krastinova et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The ANRS PRIMO and COPANA cohorts are funded by the ANRS. No current external funding sources for this study. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: krastinova@gmail.com

[†] Membership for the ANRS PRIMO and COPANA cohorts is provided in the Acknowledgments

Introduction

Combined antiretroviral therapy (ART) has substantially reduced morbidity and mortality in HIV-infected individuals since its introduction in 1996 [1,2]. For more than a decade expert panels have provided guidelines for the treatment of HIV infection. The guidelines have evolved rapidly, reflecting the remarkable improvements in HIV therapeutics over time. From guidelines based mostly on expert opinion, the current guidelines are now evidence-based recommendations. HIV treatment guide-

lines are reviewed regularly and new recommendations are published based on research progress in the field. Although expert guidelines represent the best available evidence, concordance with guidelines is voluntary.

At the beginning of the HAART era in 1996, treatment initiation in chronically HIV-infected patients was largely recommended in France [3]. In 2002, with the growing awareness of the toxicity of the available HIV medications themselves, the threshold for initiation of therapy for asymptomatic chronically infected patients shifted to a CD4 cell count below 200 cells/mm³ [4,5]. In

2006, the CD4 cell cut-off was kept at 200 cells/mm³ [6,7], but more evidence supporting the benefit of sustained ART in asymptomatic patients with CD4 count 200–350 cells/mm³ emerged [8]. In 2008, prompted by results from randomized trials [9,10], ART initiation was firmly recommended in HIV asymptomatic chronically infected patients with CD4 cell count less than 350 cells/mm³ [11,12]. Since 2010, the cut-off has been raised to CD4 count between 350 and 500 cells/mm³ [13,14]. This modification was based on cumulative observational cohort data suggesting benefits of ART in reducing AIDS- and non-AIDS-associated morbidity and mortality [15,16,17,18]. Internationally, the French recommendations of 2010 [13] are similar to the latest US guidelines of 2012 [19], which raised the treatment initiation level to <500 cells/mm³.

The 2010 WHO guidelines [20] still recommend starting ART in all patients with a CD4 count <350 cells/mm³. The new European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines [21] as well as the British (BHIVA) recommendations [22] continue to recommend treatment initiation at a threshold of 350 cells/mm³. However, as in France, ART is recommended when the CD4 count is below 500 cells/mm³, or even sooner for pregnant women and people with comorbidities such as HIV-associated kidney disease, neurocognitive impairment, human papillomavirus (HPV)-associated cancers (e.g., anal or cervical cancer), hepatitis B or C coinfection.

Most countries do not have systematic recommendations regarding treatment initiation during primary HIV infection (PHI). In the US guidelines, treatment initiation during PHI is obligatory only if the patient is pregnant. In France, initially no specific recommendations were made for PHI before 2002; since then specific recommendations are regularly published, and are based on CD4 count, the presence of more than 3 clinical symptoms, severe neurological abnormalities or pregnancy. What has changed in the last decade is the CD4 cell count for treatment initiation: the CD4 cut-off was raised from 200 to 350 cells/mm³ in 2006 and since 2010 ART initiation has been recommended at a CD4 count below 500 cells/mm³, as in chronic infection. Moreover, in the early era of cART, because of concerns regarding toxicity, PHI treatment was recommended for 18–24 months only. Treatment interruption has not been recommended since 2008.

The aim of this study was to explore how physicians in France have applied clinical practice guidelines for antiretroviral therapy initiation during the last decade in two different situations: **primary HIV infection (PHI)** and **chronic HIV infection (CHI)**. Data came from two long-term follow-up studies: the ANRS PRIMO [23] since 1996 and the COPANA cohort since 2004 [24].

Patients and Methods

ANRS PRIMO and ANRS COPANA Design

The ANRS PRIMO cohort is the largest cohort of HIV patients enrolled during PHI. A total of 1267 HIV-1-infected adults were enrolled between June 1996 and December 2010 in 85 hospitals in France. Primary infection was confirmed by an incomplete Western blot, or detectable p24 antigenemia or detectable plasma viral load with a negative or weakly reactive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or an interval of less than 6 months between a negative and positive ELISA test. Clinical and biological data were collected at Day 0, months M1, M3, M6 and every 6 months thereafter [23].

The ANRS COPANA study enrolled 800 patients newly diagnosed with HIV between 2004 and 2008, in 36 hospitals in

France [24]. The interval between HIV diagnosis and enrolment could not exceed one year (the median time was 4.3 months). Clinical and biological examinations were performed at enrolment and every 6 months. Socio-professional characteristics (employment (regular job, occasional, unemployed), educational level (primary, high school, university), living conditions (living alone, with a partner, at family's place, at friends' place) were collected in both cohorts.

In both studies patients had to be antiretroviral-naïve at enrollment. All the participants gave informed written consent and the two studies were approved by the Paris-Cochin Ethics Committee. No specific recommendations for treatment initiation were given in these 2 cohorts, apart from regularly revised recommendations.

Outcomes of Interest

Guidelines-concordant clinical practice was studied in 2 different situations: ART initiation during **primary-HIV infection (PHI)**; and during **chronic-HIV infection (CHI)**.

In order to evaluate guideline-concordant clinical practice of ART initiation during PHI we defined time periods during which major changes in ART initiation recommendations were made in France: treat if CD4 count <200 cells/mm³ in 2004; <350 cells/mm³ in 2006 and less than 500 cells/mm³ in 2010. No specific recommendations were made between 1996 and 2002. We defined as **guidelines-inconsistent ART initiation during PHI** the cases of patients who met criteria for ART initiation according to contemporary recommendations but were not treated in the month following PHI diagnosis.

In chronic HIV infection, ART initiation guidelines evolved as follows: ART started if CD4 count <200 cells/mm³ in 2002 and ≤350 cells/mm³ in 2008. All patients with clinical AIDS were to be treated. Cases of patients eligible for treatment but not treated in the next 6 months, while still on active follow-up, were considered as **guidelines-inconsistent ART initiation during CHI**.

In France, HIV guidelines are published in July and we considered as eligible for treatment patients meeting criteria for treatment initiation from the year that followed the change in the recommendations. For example, the CD4 threshold was raised to 350 cells/mm³ in July 2008 for chronic patients, and we considered as eligible for treatment a patient whose first CD4 count below 350 cells/mm³ occurred in 2009.

Statistical Analysis

The characteristics of the patients of the two cohort studies were described. Continuous covariates were categorized according to the median of observed values or using published cut-off values where appropriate.

The percentage of patients treated within 1 month following PHI diagnosis according to the calendar period and the CD4 cell count (≤350; 351–500; >500) was illustrated graphically.

ART initiation in chronic HIV infection was studied by combining patients from the two cohorts. We defined patients with CHI as those enrolled in the COPANA cohort and patients from the PRIMO cohort still untreated at 6 months following PHI diagnosis. The analysis was conducted separately depending on whether the criteria for ART initiation were met at entry or occurred during follow-up from Month 6.

Factors associated with guidelines-inconsistent ART initiation were identified using the Chi2 test and the Wilcoxon rank-sum test for dichotomous and continuous variables, respectively. The odds-ratios (ORs) of factors associated with guidelines-inconsistent ART initiation were estimated using a logistic regression model.

Covariates with a P-value ≤ 0.2 were included in the multivariate analysis.

Analysis was performed with SAS version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC). A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 2067 patients were included in the ANRS PRIMO and COPANA cohorts, with a median of follow-up of 4.0 years (IQR 1.7–7.5) and 4.4 (IQR 3.1–5.5), respectively. As expected, the two populations differed in several baseline characteristics (**Table 1**). Patients who were enrolled at PHI were predominantly male, native French, with a higher CD4 cell count and a higher HIV viral load than subjects enrolled during CHI. Patients diagnosed during chronic infection were more frequently native Africans infected through heterosexual intercourse. Low CD4 cell count (< 200 cells/mm³) was seen in 4% and 20% of patients at PHI and CHI diagnosis, respectively. Fifty-five percent of the patients during PHI had an HIV viral load higher than 5 log copies/mL versus 25% during CHI. The percentage of HCV and HBV co-infection was overall less than 5%.

ART Initiation during Primary HIV Infection, ANRS PRIMO Cohort

ART initiation during PHI dramatically changed over time. Before 2002, no specific guidelines were available and overall 79% of the patients were treated in the month that followed PHI diagnosis. Of note, the percentage began to decrease in 2000, before official guidelines changes: 91% of the patients were treated in 1996–1999 vs. 67% in 2000–2002. The percentage then gradually declined to 22% in 2007, and afterwards the trend was reversed with ART initiation during PHI gradually increasing over time to 60% overall in 2010 (**Figure 1**). The same time trends were observed when data were stratified on CD4 count (≤ 350 ; 351–500; > 500). In 2010, ART was initiated in 85% of patients with CD4 count ≤ 350 cells/mm³, 67% with a CD4 count in the range 351–500 cells/mm³ and 47% with a CD4 count > 500 cells/mm³.

In 2006, treatment initiation during PHI was recommended if CD4 count was < 350 cells/mm³. In 2007, only 55% with a CD4 count < 350 cells/mm³ initiated treatment, but the percentage increased to 85% in 2010. It is interesting to note that the increase actually began from 2005, thus anticipating the changes in threshold that occurred in 2006. During the study period, all but one patient with a CD4 count < 200 cells/mm³ in 2003 initiated treatment.

ART Interruptions after ART Initiation during PHI

Between 2002 and 2007 the recommended duration of ART after initiation during PHI was 18 to 24 months. ART interruptions were no longer recommended afterwards. Accordingly, 24 months after treatment initiation during PHI, the probability of having interrupted ART was 45.8% [95% CI: 39.6–52.4], 62.8% [56.4–69.2], and 4.8% [1.7–13.3] when ART had been initiated in 1996–2001, 2002–2007 and 2008–2010, respectively (Kaplan Meier estimates).

ART Initiation in Chronic HIV Infection

Here we considered chronically infected patients meeting criteria for treatment initiation from the year that followed the change in recommendations ($n = 254$). The 113 patients who met criteria for ART initiation at study entry initiated ART more often in the next 6 months than the 151 who attained these criteria

during follow-up (96% versus 78%, $p < 0.001$) (**Table 2**). The same tendency was observed during 2005–08 period, 109 (96.5%) of eligible patients initiated ART at inclusion versus 55 (84.6%), $p = 0.005$ of the patients who became eligible during follow-up; This is likely due to the fact that patients meeting criteria for treatment initiation at entry had a significantly lower CD4 cell count (median 114 cells/mm³; IQR: 49; 165) than those who met these criteria during follow-up (median 185 cells/mm³; IQR: 168; 196), $p < 0.0001$. This was also the case when CD4 cell count was the only criteria for treatment initiation (125 (73; 163) vs. 177 (161; 192) respectively). No other significant differences between the two groups were observed after adjustment for CD4 cell count at the time criteria for initiating treatment were met.

In 2008, the CD4 cell count for ART initiation was raised to 350 cells/mm³. The treatment initiation coverage subsequently observed in 2009–2010 was only 73% (**Table 2**), which tended to be lower than with the previous recommendations ($p = 0.09$). However, the percentage of treatment initiation was higher when the HIV viral load was > 5 log copies/mL than when the viral load was ≤ 5 log copies/mL (85% vs. 68%, $p = 0.005$).

Among the 254 patients meeting criteria for ART initiation, 56 had clinical AIDS and 93% of them initiated ART within the next 6 months; since 2007, all patients with clinical AIDS at entry or during follow-up were put on treatment.

Table 3 compares the characteristics of treated versus untreated patients in the 6 months following the time when treatment initiation criteria were met, during follow-up. Untreated patients had a lower HIV viral load (median 4.3 vs. 4.8 log copies/mL, $p = 0.003$). Twenty-five percent versus 10% ($p = 0.04$) of the patients who received guidelines-inconsistent care were followed up in clinics with smaller enrollment (number of patients enrolled \leq median). Patients with lower than university educational level and those living at their family or friends' place (vs. alone or with partner) were also less likely to have timely initiation of treatment. A gender difference was found in univariate analysis: women were less likely to initiate ART according to recommendations than men. There were no differences according to age, occupational activity and HBV or HCV co-infection status. African patients were not less likely than other patients to have timely initiation of treatment.

Multivariate analysis indicated the following independent risk factors for guidelines-inconsistent ART initiation: HIV viral load ≤ 5 log copies/mL (OR = 2.3 95% CI (0.8; 6.7), $p = 0.11$), educational level $<$ university (OR = 3.3 (1.2; 8.8), $p = 0.02$), living at their family or friends' place (vs. alone or with partner) (OR = 4.0 (1.4; 11.3), $p = 0.01$) and calendar period 2009–2010 vs. 2005–2008 (OR = 3.1 (1.1; 8.6), $p = 0.03$). Women were not less treated than men in multivariate analysis (2.1 (0.7; 6.8), $p = 0.19$). The clinic center effect was no longer significant. No significant interaction was found between calendar period and all the considered factors. Furthermore, adjustment for the cohort (COPANA versus PRIMO) did not modify the results.

Discussion

Here we provide an insight into how practitioners have applied guidelines for ART initiation in HIV clinical practice during the last 15 years in France, in two contrasted situations, PHI and CHI.

We observed dramatic changes in ART initiation during PHI over time, from 91% in 1996–99 to only 22% in 2007 and then 60% in 2010, following changes in recommendations. The overall trend showed that concordance with guidelines was not optimal after recommendations of ART initiation raised the CD4 cell count to 350 cells/mm³ in 2006. There was a degree of inertia in

Table 1. Baseline characteristics of patients at enrollment in the ANRS PRIMO and COPANA cohort studies.

	Enrolled during primary HIV infection	Enrolled during chronic HIV infection	p-value
	N = 1267	N = 800	
Year of enrollment			
1996–2003	488		
2004–05	172	341	
2006–07	245	375	
2008–10	362	84	
Transmission group, % (n)			<0.0001 ^a
Heterosexual	25.5 (323)	43.8 (350)	
Homosexual/bisexual	68.2 (864)	43.5 (348)	
Other/multiple/unknown	6.3 (80)	12.8 (102)	
Women, % (n)	15.9 (201)	29.6 (237)	<0.0001 ^a
Place of birth, % (n)			<0.0001 ^a
France	82.8 (1041)	53.7 (421)	
Sub-Saharan Africa	7.2 (91)	34.8 (273)	
other	10.0 (126)	11.5 (90)	
Age, years			
median (IQR)	35.2 (29.3; 42.9)	34.8 (29.8; 43.4)	0.4 ^b
CD4, cells/mm³			
median (IQR)	519 (372; 679)	383 (238; 545)	<0.0001 ^b
categorized, % (n)			<0.0001 ^a
<200/mm ³	3.6 (45)	19.5 (156)	
200–350/mm ³	16.8 (213)	23.8 (190)	
351–500/mm ³	26.8 (339)	26.4 (211)	
>500/mm ³	52.9 (670)	30.4 (243)	
HIV viral load			
median (IQR)	5.11 (4.47; 5.70)	4.44 (3.81; 5.02)	<0.0001 ^b
>5 log copies/mL, % (n)	54.9 (695)	25.4 (202)	<0.0001 ^a
Stage C	0.0 (0)	7.8 (62)	<0.0001
Hepatitis B			
Ag HbS+ ^c	2.0 (23)	3.5 (27)	0.03
Hepatitis C			
Anti-HCV antibody (+) ^d	3.3 (39)	4.4 (34)	0.2

^achi2 test.^bWilcoxon test.^camong 1168 PRIMO patients and 763 COPANA patients with available data.^damong 1192 PRIMO patients and 764 COPANA patients with available data.

doi:10.1371/journal.pone.0071473.t001

applying these new guidelines, since it took more than 1.5 years after their publication to reach just 66% of treatment initiation coverage for patients with a CD4 cell count <350 cells/mm³.

In CHI the same “inertia effect” as in PHI was observed in 2008, when ART initiation was firmly recommended in asymptomatic patients with CD4 cell count <350 cells/mm³. In 2009–2010, the level of ART initiation in patients with CD4 cell count ≤350 cells/mm³ was still suboptimal (73%); fortunately during this period all patients with clinical AIDS or CD4 cell count ≤200 cells/mm³ had timely initiation of ART. Our study shows that the practitioner’s and the patient’s perception of the need for treatment initiation during CHI depends on whether the CD4 threshold is reached at diagnosis or during follow-up. ART initiation was 96% in patients who had reached the CD4 cell

count threshold to treat at entry, but was less timely when the CD4 threshold was reached during active follow-up. This better adherence to recommendations at entry than during follow-up might be partly explained by the lower level of CD4 at entry, and/or by less opportunity for interactions with the patient when criteria for ART initiation are met at the first visit.

In other medical fields (cardiology, oncology, etc.), significant gaps have also been found between clinical practice and guidelines [25,26,27,28,29,30]. Overall, our results are similar to those reported for the application of guidelines among patients with other chronic diseases [26,27,31,32,33]. In diabetes, for example, a large European project [33] compared data from 19 different European countries. Major variations across and within countries in guidelines application for adequate management were found. In

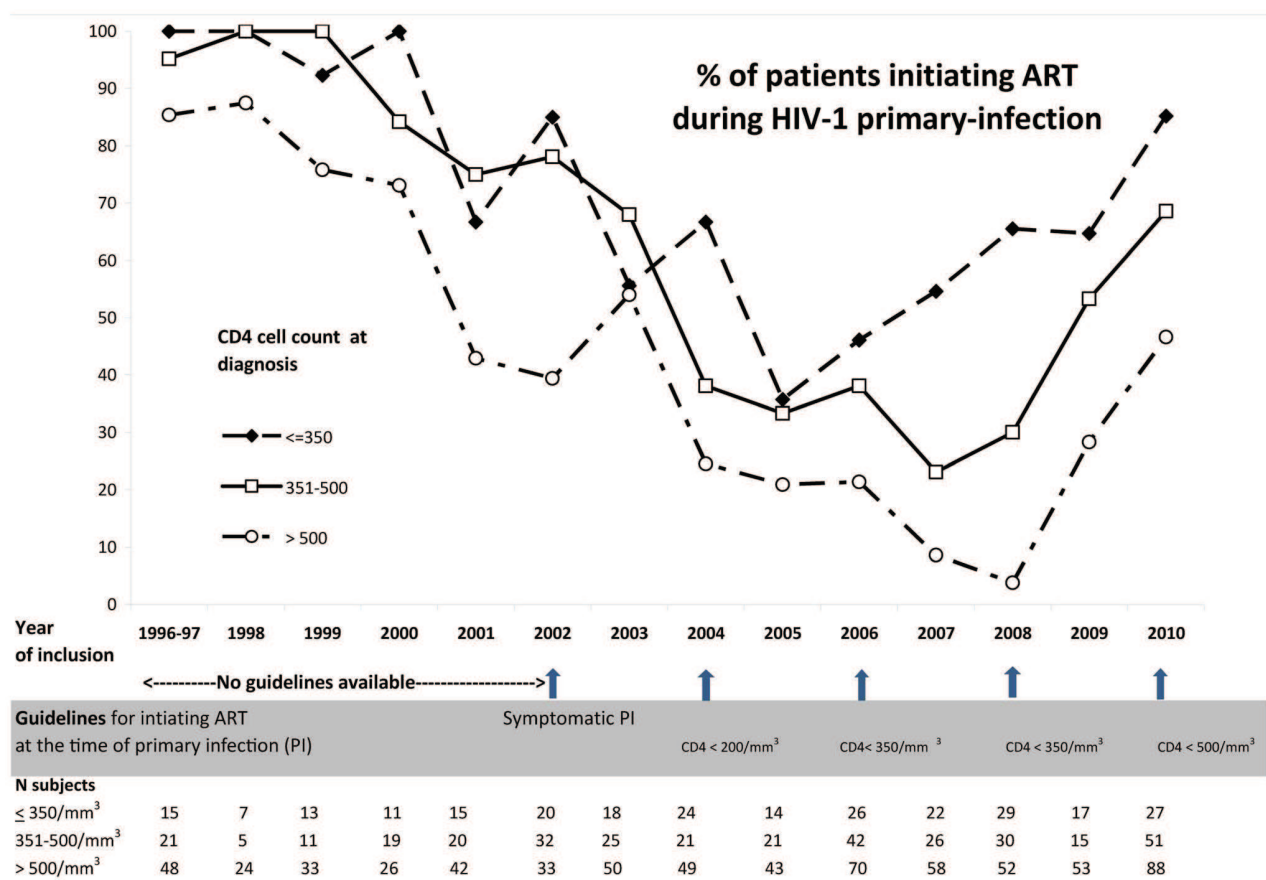


Figure 1. Change over time of ART initiation during primary infection according to CD4 count (≤ 350 ; 351–500; > 500 cells/mm³); the ANRS PRIMO study.

doi:10.1371/journal.pone.0071473.g001

France, for instance, annual HbA1C testing was performed in 99% of the patients, lipid measurements in 81%, while microal-

buminuria testing was performed in only 61%. In Australia, a large study found 67% compliance with guideline recommenda-

Table 2. ART initiation during the chronic stage of HIV infection according to calendar period following changes in recommendations based on clinical stage and CD4 count; the ANRS PRIMO and COPANA cohorts.

	Period of observation	Criteria for initiation		
		Present at enrollment	Occurring during follow-up	p-value*
ART initiation, % (n)**	2005–2008	CD4<200 or clinical AIDS		
		N = 113	N = 65	
		96.5 (109)	84.6 (55)	0.005
ART initiation, % (n)**	2009–2010	CD4<350 or clinical AIDS		
			N = 86	
			73.2 (63)	
Overall				
		N = 113	N = 151	
ART initiation, % (n)**		96.4 (109)	78.1 (118)	<0.001

*chi2 test.

**in the 6 months following the date when treatment initiation criteria were met, among patients still on active follow-up.

doi:10.1371/journal.pone.0071473.t002

Table 3. Characteristics of patients meeting criteria for treatment initiation during follow-up in chronic infection, according to whether treatment was initiated, or not, during the 6 following months; the ANRS PRIMO and COPANA cohorts.

Characteristics when treatment initiation criteria were met	Treated within 6 months n = 118	Not treated within 6 months n = 33	p-value	Adjusted*OR (95% CI)	p-value
HIV-RNA viral load¹					
≤5 log copies/mL, % (n)	64.4% (76)	78.8% (26)	0.12	2.3 (0.8; 6.7)	0.11
Age, years					
median (IQR)	36.1 (28.1; 42.3)	35.3 (28.5; 42.3)	0.70		
Gender					
Women, % (n)	11.9% (14)	27.3% (9)	0.03	2.1 (0.7; 6.8)	0.21
Sexual preference, % (n)					
Heterosexual women	11.9% (14)	27.3% (9)	0.08		
Heterosexual men	17.0% (20)	18.2% (6)			
Homosexual/bisexual men	71.2% (84)	54.6% (18)			
Country of birth, % (n)					
Sub-Saharan Africa (vs. France and other)	15.3% (18)	24.2% (8)	0.2	1.3 (0.4; 4.0)	0.60
Job, % (n)					
regular/occasional	73.5% (86)	71.9% (23)	0.90		
unemployed	12.8% (15)	12.5% (4)			
other	13.7% (16)	15.6% (5)			
Living conditions, % (n)					
At family's or friends' place (vs. alone or with a partner)	15.5% (18)	36.4% (12)	0.008	4.0 (1.4; 11.3)	0.01
Educational level, % (n)					
< university	50.9% (60)	75.0% (24)	0.02	3.3 (1.2; 8.8)	0.02
Clinic center, % (n)					
Number of inclusions>median	89.8% (106)	75.8% (25)	0.04	0.8 (0.2; 2.6)	0.7
Hepatitis B co-infection, % (n)					
Ag HBs +	2.7% (3)	0.0% (0)	1		
Hepatitis C co-infection, % (n)					
Positive HCV serology	2.7% (3)	6.7% (2)	0.30		
Cohort					
COPANA vs. PRIMO	46.6% (55)	42.4% (14)	0.67		
Calendar period					
2009–2010 (vs. 2005–2008)	53.4% (63)	69.7% (23)	0.09	3.1 (1.1; 8.6)	0.03

*Odds Ratio for not initiating ART, adjusted for viral load, gender, country of birth, living conditions, educational level, clinic center size and calendar period.

The % (n) are based on the number of subjects with available covariate values.

doi:10.1371/journal.pone.0071473.t003

tions to perform coronary angiography [26]. In the United States, where health insurance differs from that in Europe, a large study in the general population found that only 56% of participants with chronic disease received the recommended medical care [32]. By contrast, the application of recommended combinations of first-line ART regimens according to US guidelines was explored in the Swiss HIV cohort study and only 5% ART regimen violations were found [34].

Barriers to adherence to practice guidelines by physicians can be categorized as follows: barriers affecting the physician's knowledge (lack of awareness or lack of familiarity), attitudes (lack of agreement, lack of self-efficacy, lack of outcome expectancy, or the inertia of previous practice), or behavior (including external barriers such as patient factors) [28,35]. Lack of awareness/familiarity is unlikely to explain our results since guidelines are made largely available in France, updates are regularly promoted,

and treatment initiation can be prescribed only by hospital physicians. The inertia effect observed in our results might reflect temporary lack of agreement or of outcome expectancy. Adherence to guidelines was poorer in treatment of mild immunodeficiency (200–350 CD4 cells/mm³) which physicians may have considered less urgent than the treatment of more advanced immunodeficiency (CD4<200 cells/mm³). Patients therefore received less timely treatment in 2009–2010 than in 2005–2008. Discrepancies between national and international recommendations may be implied as well. Currently, ART initiation is recommended for asymptomatic HIV patients with a CD4 cell count <500 cells/mm³ in France and more recently in the USA, while European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines [21] as well as the British (BHIVA) recommendations [22] continue to recommend treatment initiation at a threshold of 350 cells/mm³. A better concordance between national and international guide-

lines might improve practitioners' responsiveness to implementation of guidelines.

In our study, patients with guidelines-inconsistent ART initiation had a lower HIV viral load. It appears that a viral load <5 log copies/mL led some physicians to delay ART initiation, even when the CD4 threshold was reached. Similar results were found in the Swiss cohort when exploring adherence to recommended combinations of first-line ART regimens according to US guidelines [34]. In addition to physician-linked factors, our study identified some patient-related parameters that might be predictive of non-compliance with guidelines. These patient-related risk factors were living with friends' or family's place, and a lower educational level. These social conditions might reflect psychosocial frailty already identified as a risk factor of poor adherence to ART [36,37]. In France, access to HIV drugs and related care is free and in our study we did not find that an economic barrier such as unemployment was a risk factor for not receiving timely treatment.

These social parameters may influence the patient's but also the physician's perception of the need for treatment. The Swiss cohort study found different results, but investigated not treatment initiation but rather adherence to recommended first-line regimens: more educated patients were more often treated with a regimen at odds with the guidelines [34]. The Swiss study also identified gender differences, with women being more at risk of ART regimen violation than men. In our study, women did not receive less timely treatment than men, after controlling for confounders.

It is important to note that systematic reviews and practice guidelines are population-centered and not patient-centered, which makes individual treatment decisions not as easy as might be hoped. Furthermore, before the drawing up of evidence-based recommendations, there is clinical practice experience. In this study, we observed a subset of patients who were treated in anticipation of changes in recommendations or whose treatment even led to such changes (53% of the patients with a CD4 count in the range of 351–500 were under treatment in 2009 in the PRIMO cohort before issue of the 2010 recommendation to treat below a CD4 count of 500 cells/mm³).

These two large observational cohorts provide a realistic picture of clinical practice and an insight into real-world antiretroviral initiation patterns. In France, ART can only be initiated by physicians working in hospitals. In our study most centers were academic ones, and we lacked power to assess potential differences between academic and non academic centers. We had too few other details about the health provider (age, sex, years of medical experience, etc.) to investigate provider-related factors. Another limitation was the lack of routine recording of the reasons for not initiating ART. A specific study of the reasons for nonadherence to guidelines might shed light on the problem so that more effective interventions can be implemented to overcome barriers that prevent physicians from adhering to guidelines, as in [38].

In conclusion, guidelines for initiation of ART in HIV infection are largely followed by practitioners in France. There is, however, room for improvement in the time to treatment when CD4 cell counts reach the threshold to treat. Risk factors for not receiving timely treatment highlight the need for better understanding of how patients' living conditions and physicians' perception influence the decision to initiate treatment. In the new area of treatment as prevention (TasP) [39], practitioners are facing a big conceptual change. In the future, the success of TasP will also depend on the achievement of high rates of coverage and adherence to guidelines.

The ANRS PRIMO and COPANA cohorts are funded by the ANRS. No current external funding sources for this study.

Acknowledgments

We thank all the patients and physicians participating to the ANRS PRIMO and COPANA cohort; T Feitoza, A Essabbani, N Aittahar, F Boufassa, L Corvi, M Ghislain, S Orr, A Persoz, L Tran, MO Wehr for monitoring and data management and David Marsh for editing the manuscript. The ANRS PRIMO and COPANA cohorts are funded by the ANRS.

Members of the ANRS PRIMO and COPANA Cohorts are as follows:
-Thierry ALLEGRE, Centre hospitalier général d'Aix en Provence, Service d'Hématologie

-Jean-Michel LIVROZET, François JEANBLANC, Pierre CHIARELLO, Djamil MAKHLOUFI, Hôpital Edouard Herriot de Lyon, Immunologie Clinique

-Christian TREPO, Dominique PEYRAMOND, Patrick MIALHES, Joseph KOFFI, Valérie THOIRAIN, Corinne BROCHIER, Thomas BAUDRY, Sylvie PAILHES, Lyon La Croix Rousse, Services d'Hépatogastroentérologie et des Maladies Infectieuses

-Alain LAFEUILLE, Julie ALLEMAND, Edith DANIELLI, Gisèle PHILIP, Gilles HITTINGER, Assi ASSI, Alain RIEU, Véronique LAMBRY, Hôpital Font-Pré de Toulon, Médecine Interne, Hématologie Infectieuse

-Jean-Gabriel FUZIBET, Jill-Patrice CASSUTO, Michèle QUARANTA, Hôpital L'Archet, Nice, Service de Médecine Interne

-Pierre DELLAMONICA, Anne LEPLATOIS, Alissa NAQVI, Marie Marie ROGER, Pascal PUJLIESE, Jacques DURANT, Eric CUA, Matteo VASSALLO, Véronique MONDAIN-MITON, Hôpital de L'Archet, Nice, Maladies Infectieuses et Tropicales

-Serge TEMPESTA, Centre Hospitalier d'Antibes, Service de Médecine Interne

-Isabelle RAVAU, Hôpital de la Conception de Marseille, Service des Maladies Infectieuses

-Isabelle POIZOT MARTIN, Hôpital Sainte Marguerite de Marseille, Unité d'Hématologie

-Hélène CHAMPAGNE, Centre Hospitalier de Valence, Maladies Infectieuses et Tropicales

-Gilles PICHANCOURT, Centre Hospitalier Henri Duffaut d'Avignon, Service Hématologie Maladies Infectieuses

-Philippe MORLAT, Fabrice BONNET, Isabelle LOUIS, Caroline ASLAN, Denis MALVY, Denis LACOSTE, Noëlle BERNARD, François PACCALIN, Mojgan BONAREK, Mojgan Marie-Anne VANDENHENDE, Jean DELAUN, Sabrina CALTADO, Hôpital Saint André de Bordeaux, Médecine Interne

-Jean-Marie RAGNAUD, Michel DUPONT, Hervé DUTRONC, Frédéric DAUCHY, Charles CAZENAVE, Audrey, MERLET, Didier NEAU, Thierry PISTONE, Elodie BLANCHARD, Laetitia LACAZE-BUZ, Hôpital Pellegrin de Bordeaux, Maladies Infectieuses.

-Jean-Luc PELLEGRIN, Isabelle RAYMOND, Jean-François VIALARD, Estibaliz LAZARO, Carine GREIB, Gaetane WIRTH, Severin CHAIGNE DE LALANDE, Hôpital Haut Lévêque de Bordeaux, Médecine Interne et Maladies Infectieuses

-Francis SAINT DIZIER, Daniel GARIPUY, Hôpital Joseph Ducuing de Toulouse, Médecine Interne

-Martine OBADIA, Marie CHAUVEAU, Florence BALZARIN, Hôpital Purpan de Toulouse, SMIT-CISIH

-Jacques REYNES, Vincent BAILLAT, Corinne MERLE, Vincent LEMOING, Nadine ATOUI, Alain MAKINSON, Jean Marc JACQUET, Christina PSOMAS, Antoine VILLADERO, Christine TRAMONI, Hôpital Guide Chauillac de Montpellier, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

-Hugues AUMAITRE, Mathieu SAADA, Marie MEDUS, Martine MALET, Orélia EDEN, Ségolène NEUVILLE, Milagros FERREYRA, Hôpital Saint Jean de Perpignan, Service des Maladies Infectieuses

-André CABIE, Sylvie ABEL, Sandrine PIERRE-FRANCOIS, Guillaume HURTREL, Patrick HOCHEDÉZ, Guillaume AVENIN, Nicolas VIGNIER, Bernard LIAUTAUD, Christelle BARINGTHON, CHU Fort de France, Hôpital de Jour

- Isabelle LAMAURY, CHU de Pointe à Pitre/ABYMES, Service de Dermatologie/Maladies Infectieuses

- Geneviève BECK-WIRTH, Catherine MICHEL, Jean-Michel PETER, Charles BECK, Jean-Michel HALNA, Meryem BENOMAR, Hôpital Emile Muller de Mulhouse, Hématologie Clinique
- Bruno HOEN; Christine DROBACHEFF-THIEBAUT, Jean-François FAUCHER, Adeline FOLTZER, François PARCELIER, Catherine BOURDEAUX, Jean-Marie ESTAVOYER - Hôpital St Jacques de Besançon, Service des Maladies Infectieuses et de Dermatologie
- Lionel PIROTH, Marielle BUISSON, Sandrine TREUVELOT, Hôpital du Bocage de Dijon, Service des Maladies Infectieuses
- Thierry MAY, Laurence BOYER, Simone WASSOUMBOU, CHU de Vandoeuvre-lès-Nancy, Hôpital de Brabois, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Masha MOHSENI ZADEH, Martin MARTINOT, Anaïs MOTHEs, Anne PACHART, Hôpital Louis PASTEUR de Colmar, Service d'Immunologie Clinique
- Benoît MARTHA, Centre Hospitalier William Morey de Chalon Sur Saône, Service de Médecine Interne
- David REY, Maria PARTISANI, Christine CHENEAU, Michèle PRIESTER, Claudine BERNARD-HENRY, Erick DE MAUTORT, Patricia FISCHER, Service le Trait d'Union, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- Yazdan YAZDANPANAH, Thomas HULEUX, Faïza AJANA, Isabelle ALCARAZ, Christophe ALLIENNE, Véronique BACLET, Antoine CHERET, Xavier de la TRIBONNIERE, Hugues MELLIEZ, Agnès MEYBECK, Bertrand RIFF, Michel VALETTE, Nathalie VIGET, Emmanuelle AISSI, Centre Hospitalier DRON de Tourcoing, Service de Maladies Infectieuses
- Dominique MERRIEN, Centre Hospitalier de Compiègne, Service de Médecine Interne
- Georges DIAB, C H de la Haute Vallée de l'Oise de Noyon, Service de Médecine
- Gilles Blaison, Mahsa Mohseni Zadeh, Martin Martinot and Anne Pachart, Hopital Pasteur, Colmar, France
- François RAFFI, Bénédicte BONNET, Clotilde ALLAVENA, Jean-Philippe TALARMIN, Olivier MOUNOURY, Véronique RELIQUET, Eric BILLAUD, Cecile BRUNET, Sabelline BOUCHEZ, Nicolas FEUILLEBOIS, David BOUTOILLE, Hervé HUE, Delphine BROSEAU, Hôtel-Dieu de Nantes, CISH Médecine Interne
- Faouzi SOUALA, Christian MICHELET, Pierre TATTEVIN, Cedric ARVIEUX, Matthieu REVEST, Helene LEROY, Jean-Marc CHAPPLAIN, Matthieu DUPONT, Fabien FIFY, Maja RASJTJACK, CHRU Pontchaillou de Rennes, Clinique des Maladies Infectieuses
- Louis BERNARD, Frédéric BASTIDES, Pascale NAU, Hôpital Bretonneau de Tours, Service des maladies Infectieuses
- Renaud VERDON, Arnaud DE LA BLANCHARDIERE, Vincent NOYON, Anne MARTIN, Philippe FERET, CH régional Côte de Nacre de Caen, Service de Maladies Infectieuses
- Loïc GEFFRAY, Hôpital Robert Bisson de Lisieux, Service de Médecine Interne
- Claude BEUSCART, Corinne DANIEL, Sylvie LE MOAL, Elizabeth DUHAMEL, Anne GATEL, Elisabeth PAPE, Centre Hospitalier La Beauchée de Saint-Brieuc, Médecine Interne et Maladies Infectieuses
- Pascale FIALAIRE, Jean Marie CHENNEBAULT, Valérie RABIER, Pierre ABGUEGUEN, Sami REHAÏEM, Centre Hospitalier Régional d'Angers, Service des Maladies Infectieuses
- Odile LUYCX, Mathilde NIAULT, Philippe MOREAU, Centre Hospitalier Bretagne Sud de Lorient, Service d'Hématologie
- Yves POINSIGNON, Anabèle DOS SANTOS, Virginie MOUTON-RIOUX, Centre Hospitalier Bretagne Atlantique de Vannes, Service de Medecine Interne et Maladies Infectieuses
- Dominique HOULBERT, Sandrine ALVAREZ-HUVE, Frédérique BARBE, Sophie HARET, Centre Hospitalier d'Alençon, Médecine 2
- Philippe PERRE, Sophie LEANTEZ-NAINVILLE, Jean-Luc ESNAULT, Thomas GUIMARD, Isabelle SUAUD, Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon, Service de Médecine
- Jean-Jacques GIRARD, Véronique SIMONET, Hôpital de Lôches, Service de Médecine Interne
- Yasmine DEBAB, CHU Charles Nicolle de Rouen, Maladies Infectieuses et Tropicales
- Christine JACOMET, Florence GOURDON, Hacène TAS, Hôpital Gabriel-Montpied de Clermont Ferrand, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Claire GENET, Hôpital DUPUYTREN de Limoges, Maladies Infectieuses et Tropicales
- Bruno ABRAHAM, Centre Hospitalier de Brive, Departement de maladies Infectieuses
- Alain REGNIER, Centre Hospitalier de Vichy, Service de Médecine Interne
- Odile ANTONIOTTI, Centre Hospitalier de Montluçon, Dermatologie
- Jean-Michel MOLINA, Samuel FERRET, Matthieu LAFAURIE, Nathalie COLIN DE VERDIERE, Diane PONSCHARME, Nathalie DE CASTRO, Alexandre ASLAN, Willy ROZENBAUM, Jerome GOGUEL, Claire PINTADO, Suna BALKAN, Sebastien GALLIEN, François CLAVEL, Olivier TAULERA, Caroline GATEY, Valérie GARRAIT, Hôpital Saint Louis de Paris, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Caroline LASCOUX-COMBE, Olivier TAULLERA, Claire PINTADO, Jeannine DELGADO, Hôpital Saint Louis de Paris, Service de Médecine Interne
- Julie TIMSIT, Hôpital Saint Louis de Paris, Clinique MST
- Laurence GERARD, Hôpital Saint Louis de Paris, Service d'Immunologie Clinique
- Pierre-Marie GIRARD, Odile PICARD, Jürgen TREDUP, Diane BOLLENS, Nadia VALIN, Pauline CAMPA, Nelly DESPLANQUE Hôpital Saint Antoine de Paris, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Patrick YENI, Bao PHUNG, Bilguissa DIALLO, Frédérique GUIROY, Nadia EL ALAMI TALBI, Golriz PAHALAVAN, Françoise LOUNI, G. Hospitalier Bichat-Claude Bernard de Paris, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
- Catherine LEPORT, Corinne JADAND, G. Hospitalier Bichat-Claude Bernard de Paris, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Gilles PIALOUX, Thomas LYAVANC, Laurence SLAMA, Valérie BERREBI, Hopital Tenon de Paris, Service des Maladies Infectieuses
- Auréli Durel, Agathe RAMI, Maguy PARRINELLO, Hôpital Lariboisière de Paris, Service de Médecine Interne A
- Loïc GUILLEVIN, Dominique SALMON, Tassadit TAHI, Catherine CHAKVETADZE, Linda BELARBI, Odile LAUNAY, Benjamin SILBERMANN, Firouze BANI SADR, Marie-Pierre PIETRI, G. H. Cochin de Paris, Département de Médecine Interne
- Anne SIMON, Manuela BONMARCHAND, Naouel AMIRAT, François PICHON, Jean-Luc VOURCH, Michele PAUCHARD, G. H. Pitié-Salpêtrière de Paris, Service de Médecine Interne
- Christine KATLAMA, Marc Antoine VALANTIN, Roland TUBIANA, Fabienne CABY, Luminita SCHNEIDER, Sophie SEANG, Hind TITTOU, Saadia BEN ABDALLAH, G. H. Pitié-Salpêtrière de Paris, Service des Maladies Infectieuses
- Laurence WEISS, Martin BUISSON, Hôpital Européen Georges Pompidou de Paris, Service d'Immunologie Clinique
- Jean-Paul VIARD, Jacques GILQUIN, Alain SOBEL, Blanka HADACEK, Nguyen THU-HUYN, Olivier ZAK-DIT-ZBAR, Agnes CROS - Hôtel Dieu de Paris, Centre de Diagnostic et Thérapeutique
- Paul Henri CONSIGNY, Claudine DUVIVIER, Fatima TOUAM, Centre Médical de l'Institut Pasteur de Paris, Service des Maladies Infectieuses
- Loïc BODARD, Isabelle SAURET, Sylvie GIBERT, Institut Mutualiste Montsouris de Paris, Département de Médecine Interne
- Jean-François DELFRAISSY, Cécile GOJJARD, Jade GHOSN, Yann QUERTAINMONT, Martin DURACINSKY, Olivier SEGERAL, Arnaud BLANC, Delphine PERETTI, Valerie SEGUIN, Erwan FOURN, Marie josée DULUCQ, Hôpital de Bicêtre, Médecine Interne
- Yves LEVY, Anne Sophie LASCAUX, Jean Daniel LELIEVRE, Cécile DUMONT, Hôpital Henri Mondor de Créteil, Immunologie Clinique
- François BOUE, Renato FIOR, Hôpital Antoine Béchère de Clamart, Médecine Interne et Immunologie Clinique
- Pierre DE TRUCHIS, Huguette BERTHE, Hôpital Raymond Poincaré de Garches, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- Pierre CHEVOJON, Pierre CHEVOJON, Alain DEVIDAS, Olivier PATEY, Isabelle TURPAULT, Hôpital de Corbeil-Essonnes, Service Hématologie
- Yvon LEMERCIER, Fabrice CHAIX, Isabelle TURPAULT, Centre Hospitalier Général de Longjumeau, Service de Médecine Interne

-Olivier BOUCHAUD, François ROUGES, Sophie ABGRALL, Régine BARRUET, Frédéric MECHAI, Patricia HONORE, Hôpital Avicenne de Bobigny, Maladies Infectieuses et Tropicales
 -Elisabeth ROUVEIX, Evelyne REIMANN, Hôpital Ambroise Paré de Boulogne, Médecine Interne
 -Audrey THERBY, Alix GREDER BELAN, Claire GODIN COLLET, Maria RUQUET, Hôpital du Chesnay, CH Andre Mignot du Chesnay, Maladies Infectieuses et Tropicales
 -Isabelle MAHE, Emmanuel MORTIER, Martine BLOCH, Anne-Marie SIMONPOLI, Véronique MANCERON, Isabelle CAHITTE, Aifeng ZENG, Benedicte MONTOYA, Hôpital Louis Mourier de Colombes, Médecine Interne
 -David ZUCMAN, Catherine MAJERHOLC, Dominique BORNAREL, Hôpital Foch de Suresnes, Médecine Interne
 -Agnès ULUDAG, Justine GELLEN-DAUTREMER, Agnes. LEFORT, A.Tadlaoui, Hôpital Beaujon de Clichy, Médecine Interne
 -Vincent DANELUZZI, Juliette GERBE, Centre Hospitalier de Nanterre, Service de Médecine Interne
 -Gérôme STIRNMAN, Mélissa COUPARD, Hôpital Jean Verdier de Bondy, Service de Médecine Interne, Unité de Maladies Infectieuses
 -Olivier PATEY, BANTSIMBA Jonas, Sophie DELLION, Pauline CARAUX PAZ, Benoit CAZENAVE, Laurent RICHIER, Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve St Georges, Médecine Interne

References

1. Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, et al. (1997) Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study*. *BMJ* 315: 1194–1199.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, et al. (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators*. *N Engl J Med* 338: 853–860.
3. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, et al. (1996) Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA*. *JAMA* 276: 146–154.
4. Delfraissy JF, editor (2002) *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris: Edition Flammarion. 1–280 p.
5. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al. (2002) Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 288: 222–235.
6. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, et al. (2006) Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 296: 827–843.
7. Yeni PG (2006) *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris: Edition Flammarion. 1–368.
8. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. (2006) CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 355: 2283–2296.
9. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. (2008) Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 197: 1133–1144.
10. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, et al. (2010) Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 363: 257–265.
11. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, et al. (2008) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 300: 555–570.
12. Yeni P (2008) *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris: La documentation française.
13. Yeni P (2010) *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris: La documentation française. Available: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf. Accessed: 3 Jun 2013.
14. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, et al. (2010) Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304: 321–333.
15. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, et al. (2009) Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373: 1352–1363.
16. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, et al. (2007) Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 21: 1185–1197.
17. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, et al. (2009) Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 360: 1815–1826.
18. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, et al. (2011) When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 154: 509–515.
19. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2012) *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. Department of Health and Human Services. Available: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. Accessed: 3 Jun 2013.
20. World Health Organisation. (2010) *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach*. Available: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html/>. 1–156. Accessed: 3 Jun 2013.
21. European AIDS Clinical Society Guidelines (2011) *European AIDS Clinical Society*. Available: http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-v6_english.pdf. Accessed: 3 Jun 2013.
22. Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, et al. (2012) British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 13: 1–44.
23. Troude P, Chaix ML, Tran L, Deveau C, Seng R, et al. (2009) No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS* 23: 1261–1267.
24. Rachas A, Warszawski J, le Chenadez J, Legeai C, Teglas JP, et al. (2012) Does Pregnancy Affect the Early Response to cART? *AIDS*.
25. Wirtzfeld DA, Mikula L, Gryfe R, Ravani P, Dicks EL, et al. (2009) Concordance with clinical practice guidelines for adjuvant chemotherapy in patients with stage I-III colon cancer: experience in 2 Canadian provinces. *Can J Surg* 52: 92–97.
26. Leung DY, Hallani H, Lo ST, Hopkins AP, Juergens CP (2007) How compliant are we with guidelines for coronary angiography in clinical practice? *Intern Med J* 37: 699–704.
27. Fervers B, Carretier J, Bataillard A (2010) Clinical practice guidelines. *J Visc Surg* 147: e341–349.
28. Cabana MD, Rushton JL, Rush AJ (2002) Implementing practice guidelines for depression: applying a new framework to an old problem. *Gen Hosp Psychiatry* 24: 35–42.
29. Cabana MD, Davis MM (2002) Improving physician adherence to cholesterol management guidelines. *Manag Care* 11: 18–22.
30. Gnani R, Picariello R, la Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C (2009) Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 32: 1986–1992.
31. Robert JRC, Poutignat N, Fagot-Campagna A, Weill A, Rudnichi A, et al. (2009) *Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001*. *Bull Epidemiol Hebd* 455–460.
32. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, et al. (2003) The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 348: 2635–2645.
33. Final Report European Core Indicators in Diabetes Project (2008) *European Commission*. Available: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf. Accessed: 3 Jun 2013.
34. Wandeler G, Keiser O, Hirschel B, Gunthard HF, Bernasconi E, et al. (2011) A comparison of initial antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study and the recommendations of the International AIDS Society-USA. *PLoS One* 6: e27903.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: EK LM CG JFD. Performed the experiments: RS LM EK. Analyzed the data: EK RS. Contributed reagents/materials/analysis tools: LM CG EF GP CLC DV JPV JFD PY. Wrote the paper: EK LM. Critically revised the manuscript: LM RS JPV CG.

35. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, et al. (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282: 1458–1465.
36. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, et al. (2009) Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother* 64: 599–606.
37. Preau M, Protopopescu C, Raffi F, Rey D, Chene G, et al. (2012) Satisfaction with care in HIV-infected patients treated with long-term follow-up antiretroviral therapy: the role of social vulnerability. *AIDS Care* 24: 434–443.
38. Backlund L, Skaner Y, Montgomery H, Bring J, Strender LE (2004) The role of guidelines and the patient's life-style in GPs' management of hypercholesterolaemia. *BMC Fam Pract* 5: 3.
39. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, et al. (2011) Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365: 493–505.

ANNEXE II

Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption?

Evguenia KRASTINOVA^{1,2,*}
Email: krastinova@gmail.com

Remonie SENG^{1,2}
Email: remonie.seng@inserm.fr

Jerome LECHENADEC¹
Email: jerome.lechenadec@inserm.fr

Henri PANJO³
Email: henri.panjo@inserm.fr

Asma ESSAT¹
Email: asma.essat@inserm.fr

Djamila MAKHLOUFI⁴
Email: djamila.makhloufi@chu-lyon.fr

Martine OBADIA⁵
Email: obadia.m@chu-toulouse.fr

Louis BERNARD⁶
Email: l.bernard@chu-tours.fr

Cecile GOUJARD^{1, 7}
Email: cecile.goujard@bct.aphp.fr

Laurence MEYER^{1,2}
Email: laurence.meyer@inserm.fr

for the ANRS PRIMO cohort

¹ INSERM, U1018, Epidemiology of HIV and STI, CESP; University Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

² Department of Public Health and Epidemiology, Bicêtre Hospital, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

³ INSERM, U1018, Gender, Sexual and Reproductive Health, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Department of Infectious and Tropical Disease, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

⁵ Department of Infectious and Tropical Disease, Purpan Hospital, Toulouse, France

⁶ Department of Infectious and Tropical Disease, Bretonneau Hospital, Tours, France

⁷ Department of Internal Medicine, Bicêtre Hospital, AP-HP; University Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

* Corresponding author. INSERM, U1018, Epidemiology of HIV and STI, CESP; Faculté de médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

Abstract

Background

We explored the impact of transient cART started during the primary HIV-infection (PHI) on the long-term immunologic and virologic response on cART resumption, by comparison with treatment initiation during the chronic phase of HIV infection (CHI).

Methods

We analyzed data on 1450 patients enrolled during PHI in the ANRS PRIMO cohort between 1996 and 2013. “Treatment resumption” was defined as at least 3 months of resumed treatment following interruption of at least 1 month of treatment initiated during PHI. “Treatment initiation during CHI” was defined as cART initiated ≥ 6 months after PHI. The virologic response to resumed treatment and to treatment initiated during CHI was analyzed with survival models. The CD4 cell count dynamics was modeled with piecewise linear mixed models.

Results

136 patients who resumed cART for a median (IQR) of 32 (18–51) months were compared with 377 patients who started cART during CHI for a median of 45 (22–57) months. Most patients (97%) achieved HIV-RNA < 50 cp/mL after similar times in the two groups. The CD4 cell count rose similarly in the two groups during the first 12 months. However, after 12 months, patients who started cART during CHI had a better immunological response than those who resumed cART ($p = 0.01$); therefore, at 36 months, the gains in $\sqrt{\text{CD4 cells/mm}^3}$ and CD4% were significantly greater in patients who started treatment during CHI.

Conclusion

These results suggest that interruption of cART started during PHI has a significant, albeit modest negative impact on CD4 cell recovery on cART resumption.

Keywords

Primary HIV-infection, Antiretroviral therapy, Immune response, Cohort, Long-term outcome

Background

In 2013, American and French guidelines recommended universal treatment of HIV infection regardless of the CD4 cell count. Treatment initiation for patients with primary infection changed from “*should be considered optional*” to “*should be offered*” [1,2]. WHO, European AIDS clinical society and BHIVA guidelines are still based on the CD4 cell count for treatment initiation in asymptomatic patients with primary HIV infection [3,4].

Treatment initiation during primary HIV infection (PHI) has both advantages and disadvantages: it limits the loss of CD4 cells, suppresses viremia, limits the size of the latent reservoir, attenuates immune activation [5-7], and reduces infectivity [8]. Transient treatment of PHI might limit the viral setpoint and influence the CD4 cell outcome after treatment interruption, although this benefit would only be temporary [9-12]. The main disadvantage of cART initiation during PHI is the unknown risk of longer cumulative drug exposure. In addition, earlier initiation of what, for now, remains a lifelong therapy may undermine patients’ quality of life.

A small fraction of HIV-1-infected patients - so-called ‘post treatment controllers’ (PTC) - maintain viral suppression after stopping cART. This status is mostly established when treatment was initiated early during PHI [13-15]. PTC are rare and the majority of the patients will have to resume cART. There are no data on the impact of transient treatment started during PHI on long-term immunologic outcome on treatment resumption. Only one study has explored the virologic impact of cART resumption, but it did not model the CD4 cell count [12].

Enrollments in the ongoing ANRS PRIMO cohort started in 1996, providing an opportunity to analyze diverse cART modalities, including the timing of treatment initiation [16]. Here we explored the impact of transient cART started during PHI on immunovirologic responses on cART resumption, by comparison with treatment initiation during the chronic phase of HIV infection (CHI).

Methods

Study population

The ANRS PRIMO cohort consists of 1450 HIV-infected patients enrolled during PHI between June 1996 and December 2013 in 94 French hospitals. Primary infection is confirmed by an incomplete Western blot, or detectable p24 antigenemia, or detectable plasma viral load with a negative or weakly reactive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), or an interval of less than 6 months (3 months since 2002) between a negative and positive ELISA. Clinical and biological data are collected at months 1, 3 and 6 and every 6 months thereafter, as previously described [17]. The HIV envelope gene was sequenced from

frozen plasma samples collected at enrolment in the cohort and HIV tropism was determined using Geno2Pheno algorithm (FPR 10%).

All patients are antiretroviral-naïve at enrollment and give their written informed consent. The cohort was approved by the Paris-Cochin Ethics Committee. No specific recommendations for treatment initiation were given in the PRIMO cohort, apart from regularly revised, French recommendations.

Study definitions

The date of HIV infection was estimated as the date of symptom onset minus 15 days, the date of an incomplete western blot minus 1 month, or the midpoint between a negative and a positive ELISA.

Transient cART during PHI was defined as treatment that started within 3 months after the estimated date of HIV infection, lasted at least 3 months, was interrupted for at least 1 month, and was then resumed. cART initiation during CHI was defined as initiation at least 6 months after HIV infection, for at least 3 months. cART was defined as a regimen comprising at least two nucleoside reverse transcriptase inhibitors combined with either a protease inhibitor (boosted or not) or an integrase inhibitor or a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). The CD4 cell counts and HIV loads at cART initiation/resumption are those obtained between one month before and 7 days after cART initiation.

Statistical analyses

The response to treatment was compared between patients who started cART during CHI and those who resumed cART after transient treatment started during PHI. Time zero was the date of treatment initiation in the CHI group and the date of treatment resumption in the group with transient cART during PHI.

Baseline characteristics were compared with the Chi2 test and the Wilcoxon rank-sum test for dichotomous and continuous variables, respectively. When necessary, continuous covariates were categorized according to the median of observed values, or using published cut-off values.

Kaplan-Meier survival curves were used to analyze the time to virologic response, defined as a decrease in plasma HIV RNA to below 50 copies per milliliter, and were compared using the logrank test. Univariate and multivariate analyses were performed with Cox proportional hazards models. The proportionality assumptions were assessed by checking the log cumulative survival plots. Censoring was imposed when the patient was lost to follow-up or interrupted cART for more than 15 days. Baseline HIV load in log₁₀ copies/mL was included in the model as a continuous variable after verifying the linearity assumption.

The CD4 cell count kinetics were analyzed on a square-root scale in order to obtain a normal distribution. CD4 cell gains were modeled using piecewise linear mixed-effects models in order to take into account the correlation between measurements in a given subject. The models included both fixed and random effects for the intercept and slope. The best model (Akaike's criterion) was obtained with slope changes at M3 and M12. We modeled the CD4 cell dynamics for the first 60 months after cART initiation, during which the median number of available CD4 cell measurements was 9 per subject (IQR 6–14). Slopes of CD4 cell counts

were compared between the two groups (cART initiation during CHI versus resumption after transient treatment started during PHI). Models were adjusted for age (≥ 40 versus < 40 years), the calendar period (< 2005 ; 2005–2007; > 2007), HIV-RNA levels (≥ 5 log versus < 5), active smoking at cART initiation/resumption, HIV transmission group (homosexual men, heterosexual men, women), geographic origin, time since HIV infection, the HIV subtype (B versus non B), and genotypic resistance at baseline.

In order to take into account the potential severity of the underlying HIV disease at baseline, the CD4 cell count at HIV primary infection diagnosis was introduced in the model. Stratified analyses were also performed, separating patients who started cART during PHI and had unfavourable baseline characteristics ($CD4 < 500$ cells/mm³ and HIV load ≥ 5 log) from their counterparts with favourable characteristics ($CD4 \geq 500$ cells/mm³ and HIV load < 5 log).

In order to study the impact of the type and duration of first-line cART started during PHI on virological and immunological outcomes after treatment resumption, we distinguished between regimens with a boosted protease inhibitor (PI) and those with a non boosted PI or NNRTI. We also distinguished, among patients who started ART during PHI, those treated for at least 24 months and those treated for less than 24 months before cART interruption. Finally, we explored the impact of the duration of cART interruption (> 12 months versus ≤ 12 months).

Percentage CD4 cell counts were also modeled. The best model (Akaike's criterion) for CD4% increase was obtained with one slope change at M3. The multivariate model comprised the same variables as in the CD4 cell count model.

The mean CD4 count and percentage evolution were depicted by plotting the mixed model predictions.

P values < 0.05 were considered to denote statistically significant differences. Analyses were performed with STATA software (release 13; Stata Corp., College Station, Texas, USA).

Sensitivity analysis

The following sensitivity analyses were conducted: *i*) for the immune response we restricted the analyses to the subset of sustained virologic responders, i.e. patients who achieved and maintained VL < 50 copies/mL throughout treatment; *ii*) immunologic and viral analyses were repeated after excluding the 14 patients who participated in standardized treatment interruption studies (ANRS Primovac, Iliade, and ANRS Interprim [18-20]).

Results

Baseline characteristics

Among the 1450 patients enrolled in the ANRS PRIMO cohort, 377 started cART during CHI, while 136 patients started a second course of ART after transient treatment started during PHI. The two populations differed in terms of their baseline characteristics, as expected. Patients who initiated transient cART during PHI had lower CD4 cell counts and higher viral loads at cohort entry than those who started ART during CHI (Table 1). No difference was found according to age, baseline genotypic resistance, HIV subtype (B versus

non B) and HIV-tropism (CCR5-tropic versus CXCR4 or dual X4/DM-tropic virus). Transient cART started during PHI began a median of 1.3 months (IQR 1.1-1.7) after HIV infection and lasted a median of 20 months (14–37). The median duration of ART interruption was 19 months (4–43 months). The median year of cART initiation during PHI was 2001 (1998–2003).

Table 1. Baseline cohort characteristics according to cART initiation: cART resumption after transient treatment started during PHI versus cART initiation during CHI

	cART resumption after transient ART during PHI	cART initiation during CHI	p value
	N = 136	N = 377	
Sex, % (n)			
Male	80 (107)	85 (320)	0.2
Age at enrolment			
Median (IQR), years	37 (31–44)	36 (30–43)	0.2
Transmission group, % (n)**			0.2
Homosexual male	64 (79)	74 (268)	
Heterosexual male	14 (17)	11 (39)	
Female	22 (28)	15 (56)	
Place of birth, % (n)			0.06
France	80 (107)	87 (327)	
Sub-Saharan Africa & other	20 (26)	13 (48)	
Education, % (n)			0.06
Primary	11 (14)	9 (32)	
Secondary	34 (44)	46 (171)	
University	55 (72)	45 (169)	
Presence of baseline genotypic resistance % (n)	13 (10)	14 (50)	0.2
HIV subtype B, % n	79 (104)	77 (280)	0.5
HIV tropism, % (n)*			0.5
CCR5-tropic	89 (64)	86 (274)	
CXCR4-tropic or dual X4/DM	11 (8)	14 (43)	
Hepatitis C co-infection, % (n)	1.4 (5)	0.8 (1)	0.6
Active smoking	40 (51)	43 (157)	0.5
CD4 cell count at PHI diagnosis			
Median (IQR) cells/mm ³	473 (323–597)	544 (420–697)	<0.001
HIV load at PHI diagnosis			
Median (IQR) log ₁₀ c/mL	5.4 (4.9-5.9)	4.9 (4.2-5.4)	<0.001

*Data on HIV tropism was available for 389 patients (338 CCR5-tropic and 51 CXCR4-tropic).

**In 26 patients the transmission mode was other (transfusion etc.) or missing

Table 2 compares the characteristics at cART resumption of patients who received transient cART started during PHI and the baseline characteristics of patients who started treatment

during CHI. The respective median CD4 cell counts were 303/mm³ (246–442) and 332/mm³ (248–426), $p = 0.90$, and the respective median viral loads were 4.7 log₁₀ (4.2–5.3) and 4.9 log₁₀ copies/mL (4.4–5.3) ($p = 0.7$).

Table 2. Patient characteristics at cART resumption after transient cART started during PHI versus cART initiation during CHI

Characteristics ^a	ART resumption after transient cART during PHI, N = 136		cART initiation during CHI, N = 377		p value
Age, years	43	(37–50)	40	(34–47)	<0.0001
CD4 cells/mm ^{3b}	303	(246–442)	332	(248–426)	0.9
HIV load log ₁₀ copies/mL	4.7	(4.2–5.3)	4.9	(4.4–5.3)	0.7
Time between HIV infection and cART resumption/initiation, months	46	(26–72)	23	(12–42)	<0.0001
Year of cART resumption/initiation	2006	(2003–2010)	2009	(2007–2010)	<0.0001
Duration of cART after resumption/initiation, months	47	(23–66)	32	(18–51)	0.0002
Duration of viral control on cART, months	45	(22–56)	30	(18–49)	0.0007
cART regimen % (n)					
Boosted protease inhibitor (PI) or anti- integrase	43	(58)	59	(223)	<0.0001

^a Data are medians (IQR) or % (n).

^b Baseline CD4 cell count and HIV load values were obtained between 1 month before cART initiation and 7 days following cART initiation; the number of corresponding CD4 cell counts was N = 77 for patients treated during PHI and N = 234 for patients treated during CHI.

The median time since PHI was 46 months (26–72) at cART resumption and 23 months (12–42) at cART initiation during CHI. Patients who resumed cART were older than those who initiated cART during CHI while they were the same age at PHI diagnosis. They received boosted PIs and integrase inhibitors less frequently (43% vs 59%, $p < 0.0001$), probably owing to differences in the calendar periods (the median year of cART resumption/initiation was 2006 and 2009, respectively). Resumed treatment lasted significantly longer than treatment initiated during CHI: median (IQR) 47 months (23–66) versus 32 months (18–51) ($p = 0.0002$).

Virologic response

At 12 months of cART, VL was < 50 copies/mL in 130 (97%) patients who resumed cART and in 369 (97%) patients who started cART during CHI. The median (IQR) time taken to reach <50 copies/mL was respectively 5.0 months (3.2–7.6) and 5.0 months (3.0–7.4), logrank test, $p = 0.6$. (Figure 1); the crude hazard ratio (HR) was 0.9 (95% CI 0.8–1.1). Similar results were obtained after adjusting for age (≥ 40 versus <40 years), HIV load (log₁₀copies/mL) and the CD4 cell count at cART initiation, the period of cART initiation (<2005; 2005–2007; >2007), the HIV transmission group, place of birth, education, time since HIV infection, the

HIV subtype (B versus non B) and baseline genotypic resistance. Adjustment for the type of cART regimen instead of the calendar period led to similar conclusions. As expected, higher viremia at cART initiation was predictive of slower viral suppression (HR = 0.8 for a one-log increase in HIV RNA load (95% CI 0.7-0.9), $p = 0.001$). Baseline genotypic resistance was associated in multivariate analysis with slower viral suppression (HR 0.7 (95% CI 0.5-0.9), $p = 0.02$). No other parameter included in the multivariate analysis was associated with the time to viral suppression.

Figure 1. Kaplan-Meier functions of time to HIV RNA < 50 copies/mL according to the timing of cART (resumption after transient treatment during PHI versus initiation during CHI), log rank test, $p = 0.5$.

Considering the type of cART regimen and the duration of transient cART started during PHI did not modify the conclusion.

Immunologic response

The modelled CD4 dynamics after cART initiation are shown in Figure 2. Trends in the CD4 cell count were analyzed with a piecewise linear mixed-effects model with 3 slopes (0–3 months, 3–12 months, and >12 months). The first two slopes did not differ significantly between cART resumption and cART initiation during CHI, whereas the third slope did: after 12 months, patients who initiated cART during CHI had a better immunological response ($+0.070 \sqrt{\text{CD4count/month}}$) than those who resumed cART ($+0.041 \sqrt{\text{CD4count/month}}$), $p = 0.01$ (Table 3). Therefore, at 12 months of cART the CD4 cell count gain did not differ significantly between cART resumption and cART initiation during CHI while, at 36 months of cART the CD4 cell count gain was significantly higher when cART was started during CHI, with a difference of $1.202 \sqrt{\text{CD4count}}$ (standard error (SE) = 0.50), $p = 0.02$, and $1.165 \sqrt{\text{CD4count}}$ (SE = 0.52), $p = 0.03$ in univariate and multivariate analyses, respectively. For example, the model predicted that a patient who started cART during CHI at 300 CD4/mm³ would reach 431, 517 and 625 CD4/mm³ at 3, 12 and 36 months, respectively, while a patient who resumed cART at 300 CD4/mm³ after transient treatment started during PHI would reach 441, 517 and 572 CD4/mm³.

Figure 2. Estimated CD4 count evolution on cART (in square root scale) from the piecewise linear mixed-effects model according to the mode of cART initiation. a/ cART resumption after transient treatment started during PHI versus cART initiated during CHI and the observed CD4 count values; b/ Estimated CD4 count evolution on cART (in square root scale) from the piecewise linear mixed-effects model according to mode of cART initiation: cART resumption after transient treatment started during PHI versus cART initiated during CHI; c/ Estimated CD4 count percentage evolution on cART from the piecewise linear mixed-effects model according to the mode of cART initiation: cART resumption after transient treatment started during PHI versus cART initiated during CHI; d/ Estimated CD4 cell count evolution in patients who started cART during PHI with unfavourable ((cutoffs CD4 < 500 cells/mm³ and HIV load ≥ 5 log) versus favorable baseline characteristics (cutoffs CD4 ≥ 500 cells/mm³ and HIV load < 5 log) versus patients who started cART during CHI.

Table 3. Immunologic response to cART according to mode of cART initiation (cART initiation during CHI versus cART resumption) from linear mixed-effects models with 3 slopes

Parameter	Univariate Estimate	SE	P value	Adjusted Estimate ^b	SE	P value
Intercept $\sqrt{\text{CD4}}$ cART (reference)	19.085	0.235	<0.0001			
cART resumption vs Initiation during CHI ^a	1.012	0.482	0.04	-0.067	0.347	0.8
Slope 1 (0-3mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/month (ref)	0.995	0.058	<0.0001			
cART resumption vs initiation during CHI ^a	0.118	0.126	0.4	0.063	0.129	0.5
Slope 2 (3-12 mo) $\sqrt{\text{CD4}}$/month (ref)	0.222	0.018	<0.0001			
cART resumption vs initiation during CHI ^a	-0.071	0.036	0.06	-0.056	0.038	0.1
Slope 3 > 12 mo $\sqrt{\text{CD4}}$/month (ref.)	0.070	0.007	<0.0001			
cART resumption vs initiation during CHI ^a	-0.029	0.011	0.01	-0.024	0.012	0.04

^a Difference between cART resumption and cART initiation during CHI (reference).

^b Adjusted in multivariate analysis, for age (≥ 40 versus < 40 years), calendar period, HIV-RNA level (≥ 5 log versus < 5), active smoking at cART initiation/resumption, HIV transmission group (homosexual men, heterosexual men, women), geographic origin, time since HIV infection, HIV subtype (B versus non B), baseline genotypic resistance, and CD4 cell count at PHI diagnosis.

No marked change in these results was found after adjusting for age, the calendar period, HIV-RNA level, active smoking at cART initiation/resumption, the HIV transmission group, geographic origin, time since HIV infection, HIV subtype, baseline genotypic resistance, and the CD4 cell count at PHI.

When the analyses were repeated for the subset of patients with sustained viral responses (HIV-RNA < 50 copies/mL), we still found a better long-term immunological response in patients who started cART during CHI than in those who resumed cART.

CD4% was modelled with 2 slopes (0-3 months and > 3 months) (Figure 2c). No difference between the two groups was observed in the first slope (up to 3 months), while after 3 months the slope was 0.24%CD4/month after cART initiation during CHI and 0.16%CD4/month after cART resumption, $p = 0.001$. Adjustment for the same variables as in the CD4 cell count analyses did not affect the results. The difference in the CD4% gain at 36 months was 2.97 higher after cART started during CHI than after cART resumption, $p < 0.0001$.

We still found better immune reconstitution in patients who started cART during CHI after stratifying for unfavourable versus favorable baseline characteristics (Figure 2d) and after taking into account the duration of cART interruption (> 12 months versus ≤ 12 months) and the duration of transient cART during PHI (> 24 months versus ≤ 24 months).

288 Discussion

289 The virologic response to cART, analyzed in terms of the time taken to achieve HIV RNA
290 <50 copies/mL, was similar in patients who resumed cART after transient treatment started
291 during the primary phase of HIV infection and those who started cART during the chronic
292 phase. The short-term immune response was also similar, being characterized by a rapid gain
293 in CD4 cells during the first 3 months. In contrast, subsequent gains in the CD4 cell count
294 and percentage were larger in the patients who started cART during CHI. These differences
295 persisted after taking into account the patients' characteristics at PHI (CD4 cell count and
296 viral load) as a proxy for the severity of their underlying HIV disease.

297 This study is the first to suggest that interruption of treatment started during PHI may have a
298 detrimental impact on the long-term immune response on treatment resumption. Randomised
299 therapeutic trials conducted during PHI usually focus on the degree of viral rebound and CD4
300 cell loss after cART interruption, and not on long-term trends in CD4 cell numbers after
301 treatment resumption. The remarkably lengthy follow-up of our cohort offers a possibility to
302 explore this issue. We also studied the CD4 cell percentage dynamics, which is rarely
303 reported despite being informative of immune reconstitution and complementary to the CD4
304 cell count [21].

305 The CD4 cell dynamics observed here are concordant with published data on treatment
306 initiation during chronic HIV infection [22-26]. The overall immune response to treatment
307 varies according to the CD4 cell count at cART initiation [22,25-27]. Patients with an initial
308 count of 250–500 CD4 cells/mm³ will gain about 200 cells/mm³ during the first year of
309 cART [27]. Reconstitution of the CD4 cell pool exhibits a biphasic pattern, with a rapid
310 increase during the first 3 months, due to redistribution of memory cells from lymphoid
311 tissue, followed by a substantially slower increase [22,28]. In the CASCADE collaboration,
312 the slope of CD4 cell recovery during treatment started in CHI was similar to that observed
313 here, with +0.95 $\sqrt{\text{CD4count/month}}$ in the first 3 months, and +0.105 $\sqrt{\text{CD4count/month}}$
314 thereafter [23].

315 It is widely agreed that interruption of long-term cART started during CHI is harmful. In the
316 CASCADE collaboration and SMART trial, poorer immune reconstitution was observed after
317 ART resumption than during first-line cART initiated during CHI [23,29]: two years after
318 cART resumption the CD4 cell count had returned to the pre-interruption level in fewer than
319 half of the patients [30].

320 The difference in CD4 cell recovery observed here between patients who resumed cART
321 after transient treatment started during PHI and those who started cART during CHI might
322 have resulted indirectly from drug resistance following cART interruption, yet no difference
323 in the viral response was observed. Moreover, in the sensitivity analysis restricted to
324 sustained viral responders, the CD4 count slope was still shallower in the cART resumption
325 group.

326 The detrimental consequences of discontinuing cART started during CHI have been
327 explained in terms of increases in markers of inflammation, coagulation and immune
328 activation, coinciding with the viral rebound after cART interruption [31,32]. A similar
329 inflammation/activation phenomenon might also explain the results obtained here after
330 interruption of transient cART initiated during PHI. We could also argue whether patients

who initiated ART during primary HIV infection might have had a more “pro-inflammatory phenotype”, which caused lower long-term CD4 increases though the effect of pro-inflammatory cytokines, such as TNF α . There is evidence that TNF α might affect CD4 count after cART interruptions in CHI [32]. The levels of T cell activation and inflammatory cytokines (IL-1 α , eotaxin and IL-7) during PHI have been found to be strong independent predictors of the rate of spontaneous CD4 cell count decline in untreated patients, but there are no such data for patients who interrupt transient cART initiated during PHI [32-34]. In the ANRS Interprim trial, in which serial short interruptions were programmed after treatment initiation during PHI, a gradual decrease in the mean CD4 cell count and percentage was observed over time, with no return to the mean values reached before the first interruption [20].

One limitation of our work, as in any observational study, is that the patients who interrupted cART after transient treatment started during PHI might have had different prognostic status from those who started cART during CHI. However, complementary analyses that took into account potentially unfavourable characteristics at HIV infection, as well as the duration and type of first-line cART regimen and the duration of cART interruption, yielded the same conclusions. It might also be argued that the patients who started treatment during CHI could have differed from their “usual” counterparts as they had been followed in the cohort since PHI. However, the viral response to cART initiated during CHI was similar to that observed in randomised trials [35], and the immune response was compatible with published data [22-24,28]. Of note, the CD4 cell counts were very similar in the patients who resumed cART and those who started cART during CHI, at around 300 cells/mm³, a value in line with the evolving thresholds at which French guidelines recommended treatment initiation during the 1996–2013 study period.

It may be argued that the difference in immune reconstitution is not clinically pertinent: indeed, after 36 months the mean CD4 cell count was above 500 cells/mm³ in both groups. The difference between the groups was about 53 CD4 cells/mm³ after 36 months of cART for a patient starting at 300 cells/mm³. However, recent data suggest that complete immune reconstitution might be defined by higher levels than the commonly accepted count of 500 cells/mm³ [36], which would make our results even more relevant.

The possibility of inducing long-term immuno-virologic control by initiating ART at an early stage of HIV infection is exciting, and further research is needed to identify future post-treatment controllers (PTC) and those achieving recently described functional cure [37].

Conclusion

Our results show that cART interruption after transient cART started during PHI has a significant, albeit modest negative impact on CD4 count reconstitution after cART resumption, an encouraging finding in the context of therapeutic trials attempting to induce PTC status. Pending the results of these studies, our findings confirm that, once initiated, cART should not be interrupted, except in research settings and under close medical surveillance.

Competing interests

Authors declare no conflict of interest financial or non-financial.

Author' contributions

Wrote the manuscript: E.K., L.M., C.G., R.S. Statistical analyses: E.K., J.L., H.P. Conceived and designed the cohort: L.M., C.G. Contributed the data: A.E., D.M., M.O., L.B. Agree with the manuscripts results and conclusions: E.K., R.S., C.G., L.M., H.P., J.L., A.E., D.M., M.O., L.B. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We thank the patients and physicians participating in the ANRS PRIMO cohort; F Boufassa, L Tran, A Persoz, S Orr, N Aittahar, L Corvi and MO Wehr for monitoring and data management, and David Young for editing the manuscript.

Members of the ANRS PRIMO are as follows

- Thierry ALLEGRE, Centre hospitalier général d'Aix en Provence, Service d'Hématologie

- Jean-Michel LIVROZET, François JEANBLANC, Pierre CHIARELLO, Djamil MAKHLOUFI, Hôpital Edouard Herriot de Lyon, Immunologie Clinique

- Christian TREPO, Dominique PEYRAMOND, Patrick MIAILHES, Joseph KOFFI, Valérie THOIRAIN, Corinne BROCHIER, Thomas BAUDRY, Sylvie PAILHES, Lyon La Croix Rousse, Services d'Hépatogastroentérologie et des Maladies Infectieuses

- Alain LAFEUILLADE, Julie ALLEMAND, Edith DANIELLI, Gisèle PHILIP, Gilles HITTINGER, Assi ASSI, Alain RIEU, Véronique LAMBRY, Hôpital Font-Pré de Toulon, Médecine Interne, Hémato-Infectiologie

- Jean-Gabriel FUZIBET, Jill-Patrice CASSUTO, Michèle QUARANTA, Hôpital L'Archet, Nice, Service de Médecine Interne

- Pierre DELLAMONICA, Anne LEPLATOIS, ; Alissa NAQVI, Pierre Marie ROGER, Pascal PUJLIESE; Jacques DURANT; Eric CUA; Matteo VASSALLO; Véronique MONDAIN -MITON, Hôpital de L'Archet, Nice, Maladies Infectieuses et Tropicales

- Serge TEMPESTA, Centre Hospitalier d'Antibes, Service de Médecine Interne

- Isabelle RAVAUX, Hôpital de la Conception de Marseille, Service des Maladies Infectieuses

- Isabelle POIZOT MARTIN, Hôpital Sainte Marguerite de Marseille, Unité d'Hématologie

- Hélène CHAMPAGNE, Centre Hospitalier de Valence, Maladies Infectieuses et Tropicales

403 - Gilles PICHANCOURT, Centre Hospitalier Henri Duffaut d'Avignon, Service Hématologie
404 Maladies Infectieuses

405 - Philippe MORLAT, Fabrice BONNET, Isabelle LOUIS, Caroline ASLAN, Denis MALVY,
406 Denis LACOSTE, Noëlle BERNARD, François PACCALIN, Mojgan BONAREK, Mojgan
407 Marie-Anne VANDENHENDE, Jean DELAUN, Sabrina CALTADO, Hôpital Saint André
408 de Bordeaux, Médecine Interne

409 - Jean-Marie RAGNAUD, Michel DUPONT; Hervé DUTRONC, Frédéric DAUCHY,
410 Charles CAZENAVE ; Audrey, MERLET, Didier NEAU, Thierry PISTONE, Elodie
411 BLANCHARD, Laetitia LACAZE-BUZ, Hôpital Pellegrin de Bordeaux, Maladies
412 Infectieuses.

413 - Jean-Luc PELLEGRIN, Isabelle RAYMOND, Jean-François VIALARD, Estibaliz
414 LAZARO, Carine GREIB, Gaetane WIRTH, Severin CHAIGNE DE LALANDE, Hôpital
415 Haut Lévêque de Bordeaux, Médecine Interne et Maladies Infectieuses

416 - Francis SAINT DIZIER, Daniel GARIPUY, Hôpital Joseph Ducuing de Toulouse,
417 Médecine Interne

418 - Martine OBADIA, Marie CHAUVEAU, Florence BALZARIN, Hôpital Purpan de
419 Toulouse, SMIT-CISIH

420 - Jacques REYNES, Vincent BAILLAT, Corinne MERLE, Vincent LEMOING, Nadine
421 ATOUI, Alain MAKINSON, Jean Marc JACQUET, Christina PSOMAS, Antoine
422 VILLADERO, Christine TRAMONI, Hôpital Guide Chauliac de Montpellier, Service des
423 Maladies Infectieuses et Tropicales

424 - Hugues AUMAITRE, Mathieu SAADA, Marie MEDUS, Martine MALET, Orélia EDEN,
425 Ségolène NEUVILLE, Milagros FERREYRA, Hôpital Saint Jean de Perpignan, Service des
426 Maladies Infectieuses

427 - André CABIE, Sylvie ABEL, Sandrine PIERRE-FRANCOIS, Guillaume HURTREL,
428 Patrick HOCHEDÉZ, Guillaume AVENIN, Nicolas VIGNIER, Bernard LIAUTAUD,
429 Christelle BARINGTHON, CHU Fort de France, Hôpital de Jour

430 - Isabelle LAMAURY, CHU de Pointe à Pitre/ABYMES, Service de Dermatologie /
431 Maladies Infectieuses

432 - Geneviève BECK-WIRTH, Catherine MICHEL, Jean-Michel PETER, Charles BECK,
433 Jean-Michel HALNA, Meryem BENOMAR, Hôpital Emile Muller de Mulhouse,
434 Hématologie Clinique

435 - Bruno HOEN ; Christine DROBACHEFF-THIEBAUT, Jean-François FAUCHER, Adeline
436 FOLTZER, François PARCELIER, Catherine BOURDEAUX, Jean-Marie ESTAVOYER -
437 Hôpital St Jacques de Besançon, Service des Maladies Infectieuses et de Dermatologie

438 - Lionel PIROTH, Marielle BUISSON, Sandrine TREUVELOT, Hôpital du Bocage de
439 Dijon, Service des Maladies Infectieuses

- 440 - Thierry MAY, Laurence BOYER, Simone WASSOUMBOU, CHU de Vandoeuvre-lès-
441 Nancy, Hôpital de Brabois, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 442 - Masha MOHSENI ZADEH, Martin MARTINOT, Anaïs MOTHEs, Anne PACHART,
443 Hôpital Louis PASTEUR de Colmar, Service d'Immunologie Clinique
- 444 - Benoît MARTHA, Centre Hospitalier William Morey de Chalon Sur Saône, Service de
445 Médecine Interne
- 446 - David Rey, Maria PARTISANI, Christine CHENEAU, Michèle PRIESTER, Claudine
447 BERNARD-HENRY, Erick De MAUTORT, Patricia FISCHER, Service le Trait d'Union,
448 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- 449 -Yazdan YAZDANPANAH, Thomas HULEUX, Faïza AJANA, Isabelle ALCARAZ,
450 Christophe ALLIENNE, Véronique BACLET, Antoine CHERET, Xavier de la
451 TRIBONNIERE, Hugues MELLIEZ, Agnès MEYBECK, Bertrand RIFF, Michel
452 VALETTE, Nathalie VIGET, Emmanuelle AISSI, Centre Hospitalier DRON de Tourcoing,
453 Service de Maladies Infectieuses
- 454 - Dominique MERRIEN, Centre Hospitalier de Compiègne, Service de Médecine Interne
- 455 - Georges DIAB, C H de la Haute Vallée de l'Oise de Noyon, Service de Médecine
- 456 - Gilles Blaison, Mahsa Mohseni Zadeh, Martin Martinot and Anne Pachart, Hopital Pasteur,
457 Colmar, France
- 458 - François RAFFI, Bénédicte BONNET, Clotilde ALLAVENA, Jean-Philippe TALARMIN,
459 Olivier MOUNOURY, Véronique RELIQUET, Eric BILLAUD, Cecile BRUNET, Sabelline
460 BOUCHEZ, Nicolas FEUILLEBOIS, David BOUTOILLE, Hervé HUE, Delphine
461 BROSSEAU, Hôtel-Dieu de Nantes, CISH Médecine Interne
- 462 - Faouzi SOUALA, Christian MICHELET, Pierre TATTEVIN, Cedric ARVIEUX, Matthieu
463 REVEST, Helene LEROY, Jean-Marc CHAPPLAIN, Matthieu DUPONT, Fabien FILY,
464 Maja RASJTAJACK, CHRU Pontchaillou de Rennes, Clinique des Maladies Infectieuses
- 465 - Louis BERNARD, Frédéric BASTIDES, Pascale NAU, Hôpital Bretonneau de Tours,
466 Service des maladies Infectieuses
- 467 - Renaud VERDON, Arnaud DE LA BLANCHARDIERE, Vincent NOYON, Anne
468 MARTIN, Philippe FERET, CH régional Côte de Nacre de Caen, Service de Maladies
469 Infectieuses
- 470 - Loïk GEFFRAY, Hôpital Robert Bisson de Lisieux, Service de Médecine Interne
- 471 - Claude BEUSCART, Corinne DANIEL, Sylvie LE MOAL, Elizabeth DUHAMEL, Anne
472 GATEL, Elisabeth PAPE, Centre Hospitalier La Beauchée de Saint-Brieuc, Médecine Interne
473 et Maladies Infectieuses
- 474 - Pascale FIALAIRE, Jean Marie CHENNEBAULT, Valérie Rabier, Pierre ABGUEGUEN,
475 Sami REHAJEM, Centre Hospitalier Régional d'Angers, Service des Maladies Infectieuses

- 476 - Odile LUYCX, Mathilde NIAULT, Philippe MOREAU, Centre Hospitalier Bretagne Sud
477 de Lorient, Service d'Hématologie
- 478 - Yves POINSIGNON, Anabèle DOS SANTOS, Virginie MOUTON- RIOUX , Centre
479 Hospitalier Bretagne Atlantique de Vannes, Service de Medecine Interne et Maladies
480 Infectieuses
- 481 - Dominique HOULBERT, Sandrine ALVAREZ-HUVE, Frédérique BARBE, Sophie
482 HARET, Centre Hospitalier d'Alençon, Médecine 2
- 483 - Philippe PERRE, Sophie LEANTEZ-NAINVILLE, Jean-Luc ESNAULT, Thomas
484 GUIMARD, Isabelle SUAUD, Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon,
485 Service de Médecine
- 486 - Jean-Jacques GIRARD, Véronique SIMONET, Hôpital de Lôches, Service de Médecine
487 Interne
- 488 - Yasmine DEBAB, CHU Charles Nicolle de Rouen, Maladies Infectieuses et Tropicales
- 489 - Christine JACOMET, Florence GOURDON, Hacène TAS, Hôpital Gabriel-Montpied de
490 Clermont Ferrand , Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 491 - Claire GENET, Hôpital DUPUYTREN de Limoges, Maladies Infectieuses et Tropicales
- 492 - Bruno ABRAHAM, Centre Hospitalier de Brive, Departement de maladies Infectieuses
- 493 - Alain REGNIER, Centre Hospitalier de Vichy, Service de Médecine Interne
- 494 - Odile ANTONIOTTI, Centre Hospitalier de Montluçon, Dermatologie
- 495 - Jean-Michel MOLINA, Samuel FERRET, Matthieu LAFAURIE, Nathalie COLIN DE
496 VERDIERE, Diane PONSCARME, Nathalie DE CASTRO, Alexandre ASLAN, Willy
497 ROZENBAUM, Jerome GOGUEL, Claire PINTADO, Suna BALKAN, Sebastien
498 GALLIEN, François CLAVEL, Olivier TAULLERA, Caroline GATEY, Valérie GARRAIT,
499 Hôpital Saint Louis de Paris, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 500 - Caroline LASCOUX-COMBE, Olivier TAULLERA, Claire PINTADO, Jeannine
501 DELGADO, Hôpital Saint Louis de Paris , Service de Médecine Interne
- 502 - Julie TIMSIT, Hôpital Saint Louis de Paris, Clinique MST
- 503 - Laurence GERARD , Hôpital Saint Louis de Paris, Service d'Immunologie Clinique
- 504 - Pierre-Marie GIRARD, Odile PICARD, Jürgen TREDUP, Diane BOLLENS, Nadia
505 VALIN, Pauline CAMPA, Nelly DESPLANQUE Hôpital Saint Antoine de Paris , Service
506 des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 507 - Patrick YENI, Bao PHUNG, Bilguissa DIALLO, Frédérique GUIROY, Nadia EL ALAMI
508 TALBI, Golriz PAHALAVAN, Françoise LOUNI, G. Hospitalier Bichat-Claude Bernard de
509 Paris, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

- 510 - Catherine LEPORT, Corinne JADAND, G. Hospitalier Bichat-Claude Bernard de Paris ,
511 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 512 - Gilles PIALOUX, Thomas LYAVANC, Laurence SLAMA, Valérie BERREBI, Hopital
513 Tenon de Paris , Service des Maladies Infectieuses
- 514 - Aurélie Durel, Agathe RAMI, Maguy PARRINELLO, Hôpital Lariboisière de Paris,
515 Service de Médecine Interne A
- 516 - Loïc GUILLEVIN, Dominique SALMON, Tassadit TAHI, Catherine CHAKVETADZE,
517 Linda BELARBI, Odile LAUNAY, Benjamin SILBERMANN, Firouze BANI SADR, Marie-
518 Pierre PIETRI, G. H. Cochin de Paris, Département de Médecine Interne
- 519 - Anne SIMON, Manuela BONMARCHAND, Naouel AMIRAT, François PICHON, Jean-
520 Luc VOURCH, Michele PAUCHARD, G. H. Pitié-Salpêtrière de Paris, Service de Médecine
521 Interne
- 522 - Christine KATLAMA, Marc Antoine VALANTIN, Roland TUBIANA, Fabienne CABY,
523 Luminita SCHNEIDER, Sophie SEANG, Hind STITOU, Saadia BEN ABDALLAH , G. H.
524 Pitié-Salpêtrière de Paris, Service des Maladies Infectieuses
- 525 - Laurence WEISS, Martin BUISSON, Hôpital Européen Georges Pompidou de Paris,
526 Service d'Immunologie Clinique
- 527 - Jean-Paul VIARD, Jacques GILQUIN, Alain SOBEL, Blanka HADACEK, Nugyen THU-
528 HUYN, Olivier ZAK-DIT-ZBAR, Agnes CROS - Hôtel Dieu de Paris, Centre de Diagnostic
529 et Thérapeutique
- 530 - Paul Henri CONSIGNY, Claudine DUVIVIER, Fatima TOUAM, Centre Médical de
531 l'Institut Pasteur de Paris, Service des Maladies Infectieuses
- 532 - Loïc BODARD, Isabelle SAURET, Sylvie GIBERT, Institut Mutualiste Montsouris de
533 Paris, Département de Médecine Interne
- 534 - Jean-François DELFRAISSY, Cécile GOUJARD, Jade GHOSN, Yann QUERTAINMONT,
535 Martin DURACINSKY, Olivier SEGERAL, Arnaud BLANC, Delphine PERETTI, Valerie
536 SEGUIN, Marie josée DULUCQ, Hôpital de Bicêtre, Médecine Interne
- 537 - Yves LEVY, Anne Sophie LASCAUX, Jean Daniel LELIEVRE, Cécile DUMONT,
538 Hôpital Henri Mondor de Créteil, Immunologie Clinique
- 539 - François BOUE, Renato FIOR, Hôpital Antoine Bécclère de Clamart, Médecine Interne et
540 Immunologie Clinique
- 541 - Pierre DE TRUCHIS, Huguette BERTHE, Hôpital Raymond Poincaré de Garches, Service
542 des Maladies Infectieuses et Tropicales
- 543 - Pierre CHEVOJON, Pierre CHEVOJON, Alain DEVIDAS, Olivier PATEY, Isabelle
544 TURPAULT, Hôpital de Corbeil-Essonnes, Service Hématologie

- 545 - Yvon LEMERCIER, Fabrice CHAIX, Isabelle TURPAULT, Centre Hospitalier Général de
546 Longjumeau, Service de Médecine Interne
- 547 - Olivier BOUCHAUD, François ROUGES, Sophie ABGRALL, Regine BARRUET,
548 Frederic MECHAI, Patricia HONORE, Hôpital Avicenne de Bobigny, Maladies Infectieuses
549 et Tropicales
- 550 - Elisabeth ROUVEIX, Evelyne REIMANN, Hôpital Ambroise Paré de Boulogne, Médecine
551 Interne
- 552 - Audrey THERBY, Alix GREDER BELAN, Claire GODIN COLLET, Maria RUQUET,
553 Hôpital du Chesnay, CH Andre Mignot du Chesnay, Maladies Infectieuses et Tropicales
- 554 - Isabelle MAHE, Emmanuel MORTIER, Martine BLOCH, Anne-Marie SIMONPOLI,
555 Véronique MANCERON, Isabelle CAHITTE, Ai-feng ZENG, Benedicte MONTOYA,
556 Hôpital Louis Mourier de Colombes, Médecine Interne
- 557 - David ZUCMAN, Catherine MAJERHOLC, Dominique BORNAREL, Hôpital Foch de
558 Suresnes , Médecine Interne
- 559 - Agnès ULUDAG, Justine GELLEN-DAUTREMER, Agnes. LEFORT, A.Tadlaoui, Hôpital
560 Beaujon de Clichy, Médecine Interne
- 561 - Vincent DANELUZZI, Juliette GERBE, Centre Hospitalier de Nanterre, Service de
562 Médecine Interne
- 563 - Gêrôme STIRNMAN, Mélissa COUPARD, Hôpital Jean Verdier de Bondy, Service de
564 Médecine Interne, Unité de Maladies Infectieuses
- 565 - Olivier PATEY, BANTSIMBA Jonas, Sophie DELLION, Pauline CARAUX PAZ, Benoit
566 CAZENAVE, Laurent RICHIER, Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve St
567 Georges, Médecine Interne
- 568 - Valérie GARRAIT, Isabelle DELACROIX, Brigitte ELHARRAR, Laurent RICHIER,
569 Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Médecine Interne, Hépatogastroentérologie
- 570 - Daniel VITTECOQ, Lelia ESCAUT, Claudine BOLLIOT, Hôpital de Bicêtre, Service de
571 Maladies Infectieuses et Tropicales
- 572 - Annie LEPRETRE, Hôpital Simone Veil d'Eaubonne , Médecine 2, Consultation ESCALE
- 573 - Philippe GENET, Juliette GERBE, Consultation d'Immuno/Hématologie d'Argenteuil
- 574 - Véronique PERRONE, Centre Hospitalier François Quesnay de Mantes La Jolie, Service
575 des Maladies Infectieuses
- 576 - Jean-Luc BOUSSARD, Patricia CHARDON, Centre Hospitalier Marc Jacquet de Melun,
577 Service de Médecine

578 - Eric FROGUEL, Phlippe SIMON, Sylvie TASSIE, Hôpital de Lagny, Service de Médecine
579 Interne

580 **References**

581 1. DHHS: Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for
582 Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected
583 adults and adolescents. In: Book Department of Health and Human Services Panel on
584 Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral
585 agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2013.

586 2. Hoen B, Bonnet F, Delaugerre C, Delobel P, Goujard C, L'Henaff M, Persiaux R, Rey D,
587 Rouzioux C, Taburet AM *et al*: French 2013 guidelines for antiretroviral therapy of HIV-1
588 infection in adults. *Journal of the International AIDS Society* 2014, **17**:19034.

589 3. EACS. European AIDS Clinical Society guidelines. In: Book European AIDS Clinical
590 Society guidelines. Europe: European AIDS Clinical Society EACS; 2013.

591 4. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV
592 Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy
593 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med.*
594 2014;**15**:1–85.

595 5. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, De Souza M, Rerknimitr R, et al.
596 Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir
597 seeding during acute HIV infection. *PLoS One*. 2012;**7**:e33948.

598 6. Taiwo B, Matining RM, Zheng L, Lederman MM, Rinaldo CR, Kim PS, et al.
599 Associations of T cell activation and inflammatory biomarkers with virological response to
600 darunavir/ritonavir plus raltegravir therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013;**68**:1857–61.

601 7. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A, et al. Long-
602 term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both
603 low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013;**68**:1169–78.

604 8. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates
605 of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect*
606 *Dis*. 2005;**191**:1403–9.

607 9. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course
608 antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013;**368**:207–17.

609 10. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The setpoint
610 study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic
611 set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012;**205**:87–96.

612 11. Seng R, Goujard C, Desquilbet L, Sinet M, Rouzioux C, Deveau C, et al. Rapid CD4+
613 cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO and
614 SEROCO cohorts). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;**49**:251–8.

615 12. Grijzen ML, Wit FW, Jurriaans S, Kroon FP, Schippers EF, Koopmans P, et al.
616 Temporary Treatment during Primary HIV Infection Does Not Affect Virologic Response to
617 Subsequent Long-Term Treatment. *PLoS One*. 2014;9:e89639.

618 13. Goujard C, Girault I, Rouzioux C, Lecuroux C, Deveau C, Chaix ML, et al. HIV-1
619 control after transient antiretroviral treatment initiated in primary infection: role of patient
620 characteristics and effect of therapy. *Antivir Ther*. 2012;17:1001–9.

621 14. Lodi S, Meyer L, Kelleher AD, Rosinska M, Ghosn J, Sannes M, et al. Immunovirologic
622 control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV
623 seroconversion. *Arch Intern Med*. 2012;172:1252–5.

624 15. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Girault I, Lecuroux C, et
625 al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the
626 interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*.
627 2013;9:e1003211.

628 16. Krastinova E, Seng R, Yeni P, Viard JP, Vittecoq D, Lascoux-Combe C, et al. Is clinical
629 practice concordant with the changes in guidelines for antiretroviral therapy initiation during
630 primary and chronic HIV-1 infection? The ANRS PRIMO and COPANA cohorts. *PLoS One*.
631 2013;8:e71473.

632 17. Chaix ML, Seng R, Frange P, Tran L, Avettand-Fenoel V, Ghosn J, et al. Increasing HIV-
633 1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on
634 virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*.
635 2013;56:880–7.

636 18. Levy Y, Thiebaut R, Gougeon ML, Molina JM, Weiss L, Girard PM, et al. Effect of
637 intermittent interleukin-2 therapy on CD4+ T-cell counts following antiretroviral cessation in
638 patients with HIV. *AIDS*. 2012;26:711–20.

639 19. Goujard C, Marcellin F, Hendel-Chavez H, Burgard M, Meiffredy V, Venet A, et al.
640 Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection: impact of a
641 therapeutic vaccination strategy combined with interleukin (IL)-2 compared with IL-2 alone
642 in the ANRS 095 Randomized Study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:1105–13.

643 20. Goujard C, Emilie D, Roussillon C, Godot V, Rouzioux C, Venet A, et al. Continuous
644 versus intermittent treatment strategies during primary HIV-1 infection: the randomized
645 ANRS INTERPRIM Trial. *AIDS*. 2012;26:1895–905.

646 21. Claassen CW, Diener-West M, Mehta SH, Thomas DL, Kirk GD. Discordance between
647 CD4+ T-lymphocyte counts and percentages in HIV-infected persons with liver fibrosis. *Clin*
648 *Infect Dis*. 2012;54:1806–13.

649 22. Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR. Immunological recovery and
650 antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:280–7.

651 23. Touloumi G, Pantazis N, Stirnadel HA, Walker AS, Boufassa F, Vanhems P, et al. Rates
652 and determinants of virologic and immunological response to HAART resumption after

653 treatment interruption in HIV-1 clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*.
654 2008;49:492–8.

655 24. Mussini C, Cossarizza A, Sabin C, Babiker A, De Luca A, Bucher HC, et al. Decline of
656 CD4(+) T-cell count before start of therapy and immunological response to treatment in
657 antiretroviral-naïve individuals. *AIDS*. 2011;25:1041–9.

658 25. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, et al.
659 Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological
660 suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study.
661 *Lancet*. 2007;370:407–13.

662 26. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of
663 trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with
664 virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004;364:51–62.

665 27. Lifson AR, Krantz EM, Eberly LE, Dolan MJ, Marconi VC, Weintrob AC, et al. Long-
666 term CD4+ lymphocyte response following HAART initiation in a U.S. Military prospective
667 cohort. *AIDS Res Ther*. 2011;8:2.

668 28. Pakker NG, Notermans DW, De Boer RJ, Roos MT, De Wolf F, Hill A, et al. Biphasic
669 kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a
670 composite of redistribution and proliferation. *Nat Med*. 1998;4:208–14.

671 29. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+
672 count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283–96.

673 30. Mussini C, Touloumi G, Bakoyannis G, Sabin C, Castagna A, Sighinolfi L, et al.
674 Magnitude and determinants of CD4 recovery after HAART resumption after 1 cycle of
675 treatment interruption. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:588–94.

676 31. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory
677 and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*.
678 2008;5:e203.

679 32. Cozzi-Lepri A, French MA, Baxter J, Okhuysen P, Plana M, Neuhaus J, et al.
680 Resumption of HIV replication is associated with monocyte/macrophage derived cytokine
681 and chemokine changes: results from a large international clinical trial. *AIDS*. 2011;25:1207–
682 17.

683 33. Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, Guo H, Gascon R, Narvaez AB, et al. Immune activation
684 set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of
685 viral load. *Blood*. 2004;104:942–7.

686 34. Roberts L, Passmore JA, Williamson C, Little F, Bebell LM, Mlisana K, et al. Plasma
687 cytokine levels during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression. *AIDS*.
688 2010;24:819–31.

- 689 35. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-
690 lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.*
691 2009;361:2230–40.
- 692 36. Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell
693 recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2013;368:218–30.
- 694 37. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, Chen YH, Piatak Jr M, Chun TW, et al. Absence of
695 detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med.*
696 2013;369:1828–35.